

---

# **Vergleich der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals des NICE als Health Technology Assessments für neu zugelassene Arzneimittel**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Wirtschaftswissenschaften

der Rechts- und Wirtschaftswissenschaftlichen Fakultät

der Universität Bayreuth

Vorgelegt

von

Julia Helma Martha Lämmel

geb. Franke

aus

Leipzig

---

Dekan:	Prof. Dr. Knut Werner Lange
Erstberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. Klaus Nagels
Zweitberichterstatter:	Prof. Dr. Volker Ulrich
Tag der mündlichen Prüfung:	27.04.2016

# Inhaltsverzeichnis

<b>Bilderverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Rechtsquellenverzeichnis .....</b>	<b>X</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>XII</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Begriffsbestimmung: Health Technology und Health Technology Assessment .....</b>	<b>3</b>
<b>3 Stand der Forschung: Health Technology Assessments .....</b>	<b>5</b>
3.1 Ziele und Interessengruppen von Health Technology Assessments .....	5
3.2 Der Prozess des Health Technology Assessments .....	6
3.2.1 Die Themenfindung .....	6
3.2.2 Die Bewertung .....	6
3.2.3 Die Beurteilung der Bewertung .....	7
3.2.4 Die Entscheidungsfindung .....	7
3.3 Unterschiede in Health Technology Assessments .....	8
3.3.1 Voraussetzungen für ein „gutes“ Health Technology Assessment.....	9
3.3.2 Akzeptanz von Health Technology Assessments .....	9
3.3.3 Kritik an Health Technology Assessments .....	10
3.4 Agenturen für Health Technology Assessments.....	11
3.4.1 Agenturen für Health Technology Assessments in Europa .....	12
3.5 Health Technology Assessments für neu zugelassene Arzneimittel in Deutschland	14
3.5.1 Der Gemeinsame Bundesausschuss und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen .....	14
3.5.2 Die Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V .....	15
3.5.3 Einfluss der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V .....	17
3.6 Health Technology Assessments für neu zugelassene Arzneimittel in England und Wales	18
3.6.1 Das National Institute for Health and Care Excellence .....	18
3.6.2 Das Single Technology Appraisal des NICE.....	20
3.6.3 Einfluss der Health Technology Assessments des NICE .....	21
<b>4 Forschungsfragen.....</b>	<b>23</b>
<b>5 Materialien und Methoden .....</b>	<b>25</b>
5.1 Gegenüberstellung der Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals des NICE .....	25

5.2	Vergleich der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals des NICE anhand einzelner Wirkstoffe .....	25
5.3	Verordnungsdatenanalyse von Daten der AOK Plus Bereich Sachsen und der Welsh Analytical Prescribing Support Unit .....	29
<b>6</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>31</b>
6.1	Gegenüberstellung der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisal des NICE .....	31
6.2	Ticagrelor .....	47
6.2.1	Kurzvorstellung Ticagrelor .....	47
6.2.2	Dossierbewertung des IQWiG.....	47
6.2.3	Beschluss des GBA .....	54
6.2.4	Single Technology Appraisal des NICE .....	55
6.2.5	Zusammenfassung Ticagrelor .....	65
6.3	Fingolimod .....	67
6.3.1	Kurzvorstellung Fingolimod .....	67
6.3.2	Dossierbewertung des IQWiG.....	68
6.3.3	Beschluss des GBA .....	74
6.3.4	Single Technology Appraisal des NICE .....	77
6.3.5	Zusammenfassung Fingolimod .....	85
6.4	Cabazitaxel .....	87
6.4.1	Kurzvorstellung Cabazitaxel .....	87
6.4.2	Dossierbewertung des IQWiG.....	87
6.4.3	Beschluss des GBA .....	96
6.4.4	Single Technology Appraisal des NICE .....	99
6.4.5	Zusammenfassung Cabazitaxel .....	104
6.5	Eribulin.....	106
6.5.1	Kurzvorstellung Eribulin.....	106
6.5.2	Dossierbewertung des IQWiG.....	106
6.5.3	Beschluss des GBA .....	111
6.5.4	Single Technology Appraisal des NICE .....	113
6.5.5	Zusammenfassung Eribulin.....	118
6.6	Retigabin .....	120
6.6.1	Kurzvorstellung Retigabin .....	120
6.6.2	Dossierbewertung des IQWiG.....	120
6.6.3	Beschluss des GBA .....	122
6.6.4	Single Technology Appraisal des NICE .....	122
6.6.5	Zusammenfassung Retigabin .....	128
6.7	Verordnungsdatenanalyse .....	130
6.7.1	Herz-Kreislauf-Erkrankungen .....	132
6.7.1.1	Apixaban.....	132
6.7.1.2	Ticagrelor.....	136
6.7.2	Infektionskrankheiten.....	140

---

6.7.2.1	Boceprevir .....	140
6.7.2.2	Telaprevir .....	143
6.7.3	Krankheiten des Nervensystems .....	146
6.7.3.1	Fingolimod .....	146
6.7.3.2	Retigabin .....	151
6.7.4	Hämatologie und Onkologie .....	154
6.7.4.1	Abirateronacetat .....	154
6.7.4.2	Cabazitaxel .....	158
6.7.4.3	Eribulin.....	160
6.7.4.4	Ipilimumab .....	162
6.7.4.5	Vemurafenib.....	164
<b>7</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>167</b>
7.1	Gegenüberstellung der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals des NICE .....	167
7.2	Ticagrelor.....	174
7.3	Fingolimod.....	179
7.4	Cabazitaxel.....	182
7.5	Eribulin .....	185
7.6	Retigabin .....	187
7.7	Verordnungsdatenanalyse .....	189
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>199</b>
	<b>Literatur.....</b>	<b>205</b>
	<b>Erklärung.....</b>	<b>226</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>227</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>228</b>

## Bilderverzeichnis

Bild 6.1: Apixaban- DDD und DDD/1000 Versicherte jeweils der AOK Plus Bereich Sachsen und Wales.....	134
Bild 6.2: Apixaban- DDD und prozentuale Zuwächse zum Vorquartal.....	135
Bild 6.3: Apixaban- Anteil behandelte Zielpopulation .....	135
Bild 6.4: Ticagrelor- DDD und DDD/1000 Versicherte jeweils AOK Plus Bereich Sachsen und Wales.....	137
Bild 6.5: Ticagrelor und Komparator Prasugrel- DDD und DDD/1000 Versicherte jeweils AOK Plus Bereich Sachsen und Wales.....	138
Bild 6.6: Ticagrelor- DDD und prozentuale Zuwächse zum Vorquartal.....	139
Bild 6.7: Ticagrelor- Anteil behandelte Zielpopulation .....	139
Bild 6.8: Boceprevir- DDD und DDD/1000 Versicherte jeweils AOK Plus Bereich Sachsen und Wales.....	141
Bild 6.9: Boceprevir- DDD und prozentuale Zuwächse zum Vorquartal .....	142
Bild 6.10: Boceprevir- Anteil behandelte Zielpopulation .....	142
Bild 6.11: Telaprevir- DDD und DDD/1000 Versicherte jeweils AOK Plus Bereich Sachsen und Wales.....	144
Bild 6.12: Telaprevir- DDD und prozentuale Zuwächse zum Vorquartal.....	145
Bild 6.13: Telaprevir- Anteil behandelte Zielpopulation .....	145
Bild 6.14: Fingolimod- DDD und DDD/1000 Versicherte jeweils AOK Plus Bereich Sachsen und Wales.....	147
Bild 6.15: Fingolimod und Komparatoren- DDD und DDD/1000 Versicherte AOK Plus Bereich Sachsen .....	148
Bild 6.16: Fingolimod und Komparatoren- DDD und DDD/1000 Versicherte Wales .....	149
Bild 6.17: Fingolimod- DDD und prozentuale Zuwächse zum Vorquartal.....	150
Bild 6.18: Fingolimod- Anteil behandelte Zielpopulation .....	150
Bild 6.19: Retigabin- DDD und DDD/1000 Versicherte jeweils AOK Plus Bereich Sachsen und Wales.....	152
Bild 6.20: Retigabin- DDD und prozentuale Zuwächse zum Vorquartal.....	153
Bild 6.21: Abirateronacetat- DDD und DDD/1000 Versicherte jeweils AOK Plus Bereich Sachsen und Wales.....	156
Bild 6.22: Abirateronacetat- DDD und prozentuale Zuwächse zum Vorquartal.....	157
Bild 6.23: Abirateronacetat- Anteil behandelte Zielpopulation .....	157
Bild 6.24: Cabazitaxel- DDD stationärer Einsatz jeweils AOK Plus Bereich Sachsen und Wales.....	159
Bild 6.25: Eribulin- DDD stationärer Einsatz jeweils AOK Plus Bereich Sachsen und Wales .....	161

Bild 6.26: Ipilimumab- DDD stationärer Einsatz jeweils AOK Plus Bereich Sachsen und Wales .....	163
Bild 6.27: Vemurafenib- DDD und DDD/1000 Versicherte jeweils AOK Plus Bereich Sachsen und Wales .....	165
Bild 6.28: Vemurafenib- DDD und prozentuale Zuwächse zum Vorquartal.....	166
Bild 6.29: Vemurafenib- Anteil behandelte Zielpopulation .....	166

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Kategorisierung des Zusatznutzen nach der AMNutzenV .....	15
Tabelle 3.2: Empfehlungsgrade des NICE für den Einsatz von in Technology Appraisals bewerteten Arzneimitteln.....	21
Tabelle 5.1: Auswahl der Wirkstoffe für die individuelle Wirkstoffbetrachtung und die Verordnungssdatenanalyse .....	26
Tabelle 5.2: Für den Vergleich der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals des NICE herangezogene Dokumente.....	28
Tabelle 6.1: Gegenüberstellung der Allgemeinen Prozesse und Methoden der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals des National Institute for Health and Care Excellence .....	32
Tabelle 6.2: FNB Ticagrelor- Indikationsgruppen und festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapien .....	48
Tabelle 6.3: FNB Ticagrelor- Studienpool-klinische Studien, direkter/ indirekter Vergleich	49
Tabelle 6.4: FNB Ticagrelor- betrachtete patientenrelevante Endpunkte.....	51
Tabelle 6.5: FNB Ticagrelor- Direkter Vergleich Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS in PLATO $\leq 150\text{mg}$ ASS- Subpopulation .....	52
Tabelle 6.6: FNB Ticagrelor- Patientenzahlen und Jahrestherapiekosten Ticagrelor und zweckmäßige Vergleichstherapie nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte nach §130 und §130a SGB V .....	55
Tabelle 6.7: STA Ticagrelor- Ergebnisse der Studienendpunkte der PLATO Gesamtpopulation .....	58
Tabelle 6.8: STA Ticagrelor- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der PLATO- Gesamtpopulation .....	59
Tabelle 6.9: STA Ticagrelor- ICER für Ticagrelor und ASS pro QALY vom pharmazeutischen Unternehmer und von der ERG .....	63
Tabelle 6.10: STA Ticagrelor- Jahrestherapiekosten von Ticagrelor und den zweckmäßigen Vergleichstherapien .....	64
Tabelle 6.11: Ticagrelor- Synopse der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals des NICE .....	65
Tabelle 6.12: FNB Fingolimod- Indikationsgruppen und zweckmäßige Vergleichstherapien	69
Tabelle 6.13: FNB Fingolimod- Studienpool klinische Studien.....	71
Tabelle 6.14: FNB Fingolimod- betrachtete patientenrelevante Endpunkte.....	72
Tabelle 6.15: FNB Fingolimod- in der Frühen Nutzenbewertung festgestellter Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	75
Tabelle 6.16: FNB Fingolimod- Zielpopulationen für die Indikationen.....	75



Tabelle 6.17: FNB Fingolimod- Jahrestherapiekosten für Fingolimod und die zweckmäßige Vergleichstherapien nach Abzug von gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten nach §130 und §130a SGB V .....	76
Tabelle 6.18: STA Fingolimod- klinische Ergebnisse der TRANSFORMS-Studie, sowie Patientenzahlen.....	79
Tabelle 6.19: STA Fingolimod- klinische Ergebnisse der FREEDOMS-Studie, sowie Patientenzahlen.....	79
Tabelle 6.20: STA Fingolimod- Jahrestherapiekosten für Fingolimod und den Komparatoren in Großbritannien .....	83
Tabelle 6.21: Fingolimod- Synopse der Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals des NICE.....	85
Tabelle 6.22: FNB Cabazitaxel- Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die TROPIC-Studie.....	89
Tabelle 6.23: FNB Cabazitaxel- Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der TROPIC-Studie .....	90
Tabelle 6.24: FNB Cabazitaxel- Subgruppenergebnis Gesamtüberleben nach Alter in der TROPIC-Studie .....	91
Tabelle 6.25: FNB Cabazitaxel- Ausmaß des Zusatznutzen auf Endpunktebene – Darstellung des Schadensmaßes .....	93
Tabelle 6.26: FNB Cabazitaxel- Zusammenschau der positiven und negativen Effekte für die Bewertung von Cabazitaxel/ Prednison/ Best Supportive Care in der Best Supportive Care population, positive Effekte nach Alterssubgruppen getrennt	94
Tabelle 6.27: FNB Cabazitaxel- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen von Cabazitaxels .....	95
Tabelle 6.28: FNB Cabazitaxel- Jahrestherapiekosten Cabazitaxel sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien unter Berücksichtigung der Rabatte nach §130 und §130a SGB V .....	98
Tabelle 6.29: STA Cabazitaxel- von NICE im final scope definierte und betrachtete Ergebnisse der TROPIC-Studie .....	100
Tabelle 6.30: Cabazitaxel- Synopse der Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals des NICE.....	104
Tabelle 6.31: FNB Eribulin- Gesamtüberleben in den relevanten Teilpopulationen getrennt nach eingesetztem Wirkstoff/ eingesetzter Wirkstoffgruppe zum 1. und 2. Auswertungszeitpunkt .....	109
Tabelle 6.32: FNB Eribulin- Hazard Ratios für das Gesamtüberleben in den Subpopulationen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	109
Tabelle 6.33: FNB Eribulin- unerwünschte Arzneimittelwirkungsraten für die Gesamtpopulation der EMBRACE-Studie .....	110

Tabelle 6.34: STA Eribulin- Gesamtüberleben EMBRACE-Gesamtpopulation (Intention to treat) und Region Nordamerika, Europa, Australien zu beiden Auswertezeitpunkten .....	114
Tabelle 6.35: STA Eribulin- Ergebnis der Modellierung der inkrementelle Kosteneffektivitätsschwellen (ICER) von Eribulin gegenüber verschiedenen Vergleichstherapien mit klinischen Daten der Patienten aus Nordamerika, Europa, Australien und der EMBRACE-Gesamtpopulation .....	116
Tabelle 6.36: Eribulin- Synopse der Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals des NICE .....	118
Tabelle 6.37: STA Retigabin- klinische Ergebnisse der klinischen Studien Study 205, RESTORE 1 und RESTORE 2 Retigabin versus Placebo .....	124
Tabelle 6.38: Retigabin- Synopse der Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals des NICE .....	128
Tabelle 6.39: Apixaban- GBA-Beschluss und NICE-Guidance- Übersicht der Indikationen, der festgelegte Komparatoren, der Ergebnisse, der Zielpopulation und die theoretisch erwarteten Verordnungszahlen.....	132
Tabelle 6.40: Ticagrelor- GBA-Beschluss und NICE-Guidance- Übersicht der Indikationen, der festgelegte Komparatoren, der Ergebnisse, der Zielpopulationen und die theoretisch erwarteten Verordnungszahlen.....	136
Tabelle 6.41: Boceprevir- GBA-Beschluss und NICE-Guidance- Übersicht der Indikationen, der festgelegte Komparatoren, der Ergebnisse, der Zielpopulationen und die theoretisch erwarteten Verordnungszahlen.....	140
Tabelle 6.42: Telaprevir- GBA-Beschluss und NICE-Guidance- Übersicht der Indikationen, der festgelegte Komparatoren, der Ergebnisse, der Zielpopulationen und die theoretisch erwarteten Verordnungszahlen.....	143
Tabelle 6.43: Fingolimod- GBA-Beschluss und NICE-Guidance- Übersicht der Indikationen, der festgelegte Komparatoren, der Ergebnisse, der Zielpopulationen und die theoretisch erwarteten Verordnungszahlen.....	146
Tabelle 6.44: Retigabin- GBA-Beschluss und NICE-Guidance- Übersicht der Indikationen, der festgelegte Komparatoren, der Ergebnisse, der Zielpopulationen und die theoretisch erwarteten Verordnungszahlen.....	151
Tabelle 6.45: Abirateronacetat- GBA-Beschluss und NICE-Guidance- Übersicht der Indikationen, der festgelegte Komparatoren, die Ergebnisse, die Zielpopulationen und die theoretisch erwarteten Verordnungszahlen .....	154
Tabelle 6.46: Cabazitaxel- GBA-Beschluss und NICE-Guidance- Übersicht der Indikationen, der festgelegte Komparatoren, der Ergebnisse, der Zielpopulationen und die theoretisch erwarteten Verordnungszahlen.....	158

Tabelle 6.47: Eribulin- GBA-Beschluss und NICE-Guidance- Übersicht der Indikationen, der festgelegte Komparatoren, der Ergebnisse, der Zielpopulationen und die theoretisch erwarteten Verordnungszahlen .....	160
Tabelle 6.48: Ipilimumab- GBA-Beschluss und NICE-Guidance- Übersicht der Indikationen, der festgelegte Komparatoren, der Ergebnisse, der Zielpopulationen und die theoretisch erwarteten Verordnungszahlen .....	162
Tabelle 6.49: Vemurafenib- GBA-Beschluss und NICE-Guidance- Übersicht der Indikationen, der festgelegte Komparatoren, der Ergebnisse, der Zielpopulationen und die theoretisch erwarteten Verordnungszahlen .....	164
Tabelle 7.1: Ticagrelor- Indikationsgruppen und zweckmäßige Vergleichstherapien .....	174
Tabelle 7.2: Ticagrelor- Vergleich der patientenrelevanten Endpunkt der von IQWiG und NICE betrachteten Studienpopulation .....	176
Tabelle 7.3: Ticagrelor- Vergleich Jahrestherapiekosten Großbritannien und Deutschland zum Zeitpunkt der HTAs .....	178

## Rechtsquellenverzeichnis

SGB V; alte Fassung:	Sozialgesetzbuch (SGB), Fünftes Buch (V) Gesetzliche Krankenversicherung vom 20.12.1988, geändert am 23.12.2014, Bundesgesetzesblatt 2014, S. 2462
AMNutzenV; alte Fassung	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach §130b SGB V; Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28.12.2010, Bundesgesetzesblatt 2010, S. 2324
AMNutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach §130b SGB V; Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28.12.2010, zuletzt geändert am 27.03.2014, Bundesgesetzesblatt 2013, S. 261
VerfO GBA	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, in der Fassung vom 18.12.2008, geändert durch Bekanntmachung vom 19.06.2014, BANZ AT B1, 24.09.2014
AM-Richtlinie des GBA, Anlage XII, Ticagrelor	Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung, Arzneimittel-Richtlinie, in der Fassung vom 18.12.2008, geändert am 15.12.2011, BANZ,11,19.01.12, S254f
AM-Richtlinie des GBA, Anlage XII, Fingolimod	Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung, Arzneimittel-Richtlinie, in der Fassung vom 18.12.2008, geändert am 29.03.2012, BANZ AT B3,04.05.12
AM-Richtlinie des GBA, Anlage XII, Cabazitaxel	Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung, Arzneimittel-Richtlinie, in der Fassung vom 18.12.2008, geändert am 29.03.2012, BANZ AT B1, 11.05.12
AM-Richtlinie des GBA, Anlage XII, Eribulin	Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung, Arzneimittel-Richtlinie, in der Fassung vom 18.12.2008, geändert am 19.04.2012; BANZ AT B3, 15.06.12
AM-Richtlinie des GBA, Anlage XII, Retigabin	Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung, Arzneimittel-Richtlinie, in der Fassung vom 18.12.2008, geändert am 03.05.2012; BANZ AT B6, 01.06.12

---

AM-Richtlinie des GBA, Anlage XII, Apixaban	Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung, Arzneimittel-Richtlinie, in der Fassung vom 18.12.2008, geändert am 07.06.2012; BAZ AT B2, 03.07.12
AM-Richtlinie des GBA, Anlage XII, Boceprevir	Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung, Arzneimittel-Richtlinie, in der Fassung vom 18.12.2008, geändert am 01.03.2012; BAZ, 52, 30.03.12, S. 1269ff
AM-Richtlinie des GBA, Anlage XII, Telaprevir	Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung, Arzneimittel-Richtlinie, in der Fassung vom 18.12.2008, geändert am 29.03.2012; BAZ AT B3, 10.05.12
AM-Richtlinie des GBA, Anlage XII, Ipilimumab	Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung, Arzneimittel-Richtlinie, in der Fassung vom 18.12.2008, geändert am 02.08.2012; BAZ AT B6, 29.08.12
AM-Richtlinie des GBA, Anlage XII, Vemurafenib	Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung, Arzneimittel-Richtlinie, in der Fassung vom 18.12.2008, geändert am 06.09.2012; BAZ AT B4, 24.10.12
AM-Richtlinie des GBA, Anlage XII, Abirateronacetat	Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung, Arzneimittel-Richtlinie, in der Fassung vom 18.12.2008, geändert am 29.03.2012, BAZ AT B3, 02.05.12

## Abkürzungsverzeichnis

A4R	Accountability for Reasonableness (Verantwortlichkeit für Vernünftigkeit)
ADP	Adenosindiphosphat
AKS	Akutes Koronarsyndrom
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
BMS	Bare-metal Stent
CABG	Aortokoronare Bypass-Operation
CEDIT	Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologies
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	Defined daily dose (definierte Tagesdosis)
DES	Drug-eluting Stent
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDSS	Expanded Disability Status Scale (Skala zur Klassifizierung des Ausmaßes der Behinderung eines Multiple Sklerose-Patienten)
EMA	European Medicines Agency
Engl.	Englisch
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimensionen (Fragebogen zur Lebensqualität)
ERG	Evidence Review Group
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
FNB	Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V
FP10-Rezept	
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	Spitzenverband Bund der Krankenkassen
HR	Hazard Ratio
HRQL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
HTA	Health Technology Assessment

HTA@DIMDI	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Institutes für Medizinische Dokumentation und Information
IA	Instabile Angina pectoris
ICD 10	
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio (Inkrementelle Kosteneffektivitätsschwelle)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomographie
MSRSS	Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme
n	Betroffene Studienteilnehmer
N	Gesamtzahl Studienteilnehmer
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
p-Wert	
PCI	Perkutane Koronarintervention
phU	Pharmazeutischer Unternehmer
PICO	Patient-Intervention-Comparator-Outcome
PPI-Score	Present Pain Intensity Score (Skala zur Erhebung von Schmerz)
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
QALY	Quality Adjusted Life Year (Qualitätskorrigiertes Lebensjahr)
QOLIE 31P	Quality of Life in Epilepsy, 31 items, patient weighted (Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Epilepsie)
RR	Relatives Risiko
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig-remittierende Multiple Sklerose)
SBU	Swedish Council on Technology Assessment in Health Care
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
STA	Single Technology Appraisal
STEMI	St-Streckenhebungsmyokardinfarkt
TPC	Treatment of Physicians Choice

	(Therapie nach Wahl des Arztes)
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich Großbritannien)
VerfO GBA	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss



# 1 Einleitung

Das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) trat in Deutschland zum 01.01.2011 in Kraft (1). Seitdem findet eine Bewertung von neu zugelassenen Arzneimitteln im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung (FNB) nach §35a SGB V durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) und das von ihm beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) statt. Die Regelungen für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden und für Arzneimittel mit erwartetem geringfügigem Umsatz weichen hiervon ab. Bei der Frühen Nutzenbewertung wird über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels entschieden. Ohne zuerkannten Zusatznutzen wird das neue Arzneimittel soweit möglich einer bestehenden Festbetragsgruppe zugeordnet. In allen anderen Fällen tritt der pharmazeutische Unternehmer nach §130b SGB V in Preisverhandlungen mit dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV). Falls zuvor kein Zusatznutzen festgestellt worden ist, so dürfen die Kosten des neuen Arzneimittels die Kosten der wirtschaftlichsten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht überschreiten. Bei Arzneimitteln mit festgestellten Zusatznutzen wird über die Höhe des Rabattes auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers verhandelt (1).

Mit der Frühen Nutzenbewertung hat Deutschland ein Instrument zur Preisgestaltung bei patentgeschützten Arzneimitteln geschaffen (2, S. 13ff). Zuvor war ein zugelassenes patentgeschütztes verschreibungspflichtiges Arzneimittel zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig auf einem vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegten Preisniveau (2, S. 3). Nur unter bestimmten Umständen konnte und kann ein verschreibungsfähiges Arzneimittel von der Erstattungsfähigkeit ausgeschlossen sein, beispielsweise wenn es sich um ein sogenanntes Lifestyle-Präparat nach Anlage II der Arzneimittel-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses handelt (3).

Die Verfügbarkeit eines Arzneimittels kann für den einzelnen Patienten von großer Relevanz sein. Die Anwendung eines Arzneimittels sollte zur Besserung des Krankheitsbildes, des Krankheitsverlaufes oder der Heilung beitragen. Im Idealfall erreicht ein Arzneimittel eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine Verlängerung der Lebensdauer. Andererseits müssen Maßnahmen innerhalb des Gesundheitswesens zweckmäßig und kosteneffizient sein, um den Fortbestand der solidarischen Gesundheitsversorgung zu gewährleisten (2, S. 8ff). Entscheidungen über den Einsatz von bestimmten Arzneimitteln innerhalb eines Gesundheitssystems sind daher von großem gesundheitspolitischen Interesse.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll die Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V als Health Technology Assessment zur Bewertung neuer Arzneimittel mit dem Single Technology Appraisal des National Institute for Health and Care Excellence aus Großbritannien verglichen

werden. Die Single Technology Appraisals nehmen ebenfalls Bewertungen von neu zugelassenen Arzneimitteln oder neu zugelassenen Indikationen von Arzneimitteln für England und Wales vor. Der Fokus dieser Arbeit liegt in der Herausarbeitung der Gemeinsamkeiten und Unterschiede in den Methoden der oben genannten Health Technology Assessments der beiden Institute. Dies soll neben der Erörterung der allgemeinen Prinzipien beider Health Technology Assessments anhand des Vergleiches von durchgeführten Bewertungen einzelner Arzneimittel erfolgen. Hierbei werden Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Beurteilungen aufgezeigt und dargelegt inwieweit diese für die Bewertung des beurteilten Arzneimittels ergebnisrelevant waren. Das ist Gegenstand der Kapitel 6.1-6.6 dieser Arbeit.

Die auf den Ergebnissen der Health Technology Assessments basierenden Beschlüsse spielen eine wichtige Rolle für die Versorgungsrealität sowohl in Deutschland als auch in England und Wales. Die Bewertungen in den Health Technology Assessments haben einen wesentlichen Anteil an der Verfügbarkeit der bewerteten Arzneimittel auf dem jeweiligen Arzneimittelmarkt.

Inwieweit ein Arzneimittel nicht nur zur Verfügung steht, sondern tatsächlich verordnet wird, kann über Verordnungsdaten ermittelt werden. Hieraus lassen sich Verordnungsdichten für das Arzneimittel bestimmen. Der Einsatz von einzelnen Arzneimitteln in Deutschland und England und Wales, die sowohl eine Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V als auch ein Single Technology Appraisal des National Institute for Health and Care Excellence durchlaufen haben, wird durch die Ermittlung von Verschreibungsdichten in Sachsen und Wales dargestellt. Dies zu betrachten ist Gegenstand des Kapitels 6.7 der vorliegenden Arbeit. Es interessiert inwieweit sich Zusammenhänge zwischen den Health Technology Assessments und den beobachteten Verordnungsdaten ergeben.

## **2 Begriffsbestimmung: Health Technology und Health Technology Assessment**

Für Health Technology und Health Technology Assessment sind im deutschen Sprachgebrauch keine üblichen Begriffe etabliert (4, S. 459).

Eine Health Technology ist nach Definition des Netzwerkes International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) jede Intervention, die Anwendung finden kann, um Gesundheit zu fördern, um Krankheit zu verhindern, zu diagnostizieren oder zu behandeln und jede Intervention, die zu Rehabilitationszwecken oder Langzeitpflege eingesetzt werden kann. Dies umfasst Arzneimittel, Medizinprodukte, Prozeduren und organisatorische Prozesse des Gesundheitswesens (5).

Das EUnetHTA, ein Netzwerk europäischer Organisationen, die Health Technology Assessments durchführen, definiert Health Technology als die Anwendung wissenschaftlicher Erkenntnisse in Gesundheitswesen und Prävention (6).

Ein Health Technology Assessment ist nach INAHTA die systematische Bewertung von Eigenschaften, Effekten und/ oder Auswirkungen der Health Technology. Es können die direkten, beabsichtigten Konsequenzen der Health Technology ebenso wie ihre indirekten, unbeabsichtigten Konsequenzen betrachtet werden. Der Hauptzweck des Health Technology Assessment ist es, informierte Health Technology-basierende gesundheitspolitische Strategieentscheidungen zu ermöglichen. Health Technology Assessments werden durch multidisziplinäre Gruppen durchgeführt, die diverse Methoden inkorporierende analytische Rahmenstrukturen verwenden (5).

Das EUnetHTA definiert Health Technology Assessment als einen multidisziplinären Prozess, welcher Informationen über die medizinischen, sozialen, ökonomischen und ethischen Fragen im Zusammenhang mit der Anwendung einer Health Technology in einer systematischen, transparenten, nicht verzerrten, aussagekräftigen Form zusammenfasst. Das Health Technology Assessment versucht das Treffen von sicheren und effektiven gesundheitspolitischen Entscheidungen, welche patientenorientiert und kosteneffizient sind, zu prägen (6).



### **3 Stand der Forschung: Health Technology Assessments**

#### **3.1 Ziele und Interessengruppen von Health Technology Assessments**

Health Technology Assessments (HTA) sollen nach Battista und Hodge die Lücke zwischen Evidenz und politischer Entscheidung überwinden (7). Nach dem 2005 von der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) publizierten Report „Health Technology and Decision Making“ sind Health Technology Assessments wünschenswert, da sonst gesundheitspolitische Entscheidungen auf anderen sozialen, finanziellen, berufsständischen oder institutionellen Faktoren basierend getroffen werden, die unter Umständen nicht zu optimalen Ergebnissen im Gesundheitssektor führen (8, 9, S. 48). Health Technology Assessments sind evidenzbasierte Beiträge für den gesundheitspolitischen Entscheidungsprozess. Sie stellen einen problem-orientierten, systematischen Überblick über den Forschungsstand eines medizinischen Gebietes dar und fungieren damit als Mediator zwischen Forschung und Politik (10, S. 19).

Rottingen et al. sehen in Health Technology Assessments Instrumente des Wissensmanagements, die an politische Entwicklungsstrategen und Entscheidungsträger gerichtet sind (11, S. 161). HTAs führen selten Primärforschung aus, sondern tragen im Regelfall bekanntes Wissen über Health Technologies zusammen (12). Die Entwicklung von HTAs beruht auf den Fortschritten in der Entscheidungsanalyse der Politikwissenschaften, der Entwicklung der Grundlagen der evidenzbasierten Medizin, der Etablierung von gesundheitsökonomischer Methodik und die Adressierung von rechtlichen, organisatorischen, sozialen und ethischen Einflüssen im Gesundheitswesen durch die verschiedenen Gebiete der Sozialwissenschaften (13, S. 34). Ersteller und Nutzer von Health Technology Assessments kommen aus einer Vielzahl von wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Bereichen (Interessengruppen, sogenannte Stakeholder). Üblicherweise sind Mitarbeiter des Gesundheitswesens, Patienten, die im Gesundheitssektor tätige Industrie, private Krankenversicherungen und gesundheitsrelevante Sozialversicherungssysteme, Mitarbeiter der Regierung und Politiker als Stakeholder anzusehen (14, S. 15). Gesundheitspolitische Entscheidungen werden im Regelfall auf höheren Ebenen, der Makro- oder der Meso-Ebene, gefällt. Auf Makro-Ebene werden Entscheidungen auf nationaler oder subnationaler Ebene oder durch Sozialversicherungen getroffen. Entscheidungen von regionalen Einheiten oder auf Krankenhausebene gehören der Meso-Ebene an (15, S. 23). Nach van Gool und Gillespie haben alle Stakeholder ein berechtigtes Interesse, Informationen zu Health Technologies zu erhalten, sowie am gesundheitspolitischen Entscheidungsprozess mitzuwirken (16). Bisher sind

Patienten nach van Gool und Gillespie im Allgemeinen als Stakeholder im Prozess der Health Technology Assessments nicht ausreichend repräsentiert. Es gibt Initiativen beispielsweise das Citizen Council in Großbritannien, die die öffentliche Meinung im HTA besser abbilden sollen (16, S. 75).

## **3.2 Der Prozess des Health Technology Assessments**

Der HTA-Prozess kann in verschiedene Phasen eingeteilt werden.

1. Themenfindung- engl. topic selection
2. Bewertung- engl. assessment
3. Beurteilung der Bewertung- engl. assessment appraisal
4. Entscheidungsfindung- engl. decision-making

### **3.2.1 Die Themenfindung**

Bevor ein Health Technology Assessment durchgeführt werden kann, muss die genaue Fragestellung definiert sein. Die Fragestellung des HTA kann durch nationale Behörden oder aber andere Stakeholder ausgearbeitet sein. Nicht alle Themenfelder sowie nicht alle gewünschten Health Technology Assessments können in der Realität aus Zeit- und Kostengründen bearbeitet werden. Es stellt sich im jeweiligen Kontext die Frage, wer auf welcher Basis eine Priorisierung der anstehenden HTAs vornimmt. Die Priorisierung ist eine wichtige Komponente im HTA-Prozess. Sie muss nach formalen Vorgaben erfolgen, da nach Garcia-Altes bereits die Entscheidung, ein Health Technology Assessment durchzuführen auf die Bewertung der Health Technology maßgeblichen Einfluss hat. Mögliche Beweggründe zur Priorisierung können der erwartete gesundheitliche oder sonstige Nutzen, der Einfluss der Health Technology auf andere gesundheitspolitische Entscheidungen, die Unsicherheit, die die Health Technology umgibt, sowie deren innovativer Charakter sein (17, 18, S. 14).

### **3.2.2 Die Bewertung**

Nach Garrido ist die Bewertung (das eigentliche Assessment im HTA-Prozess) ein wissenschaftlich-fachspezifischer, analytischer Prozess des Zusammentragens und Zusammenfassens der relevanten Aspekte der Health Technology (19, S. 61). Relevante Aspekte der Bewertung einer Health Technology sind die Sicherheit der Health Technology und die klinische Wirksamkeit, sowohl unter kontrollierten Bedingungen in klinischen Studien (engl. efficacy) als auch im klinischen Alltag (engl. effectiveness). Beide Formen der Wirksamkeit werden jeweils über den PICO-Ansatz (Patient-Intervention-Comparator-Outcome) betrachtet. Weiterhin können bei einem Health Technology Assessment die Kosten der Health Technology sowie die damit verbundene Effizienz (Kosten-Effektivität) einbezogen

werden. Es herrscht Konsens in der Literatur, dass auch die sozialen, ethischen, organisatorischen und rechtlichen Aspekte der Health Technology bei einem HTA bewertet werden sollten (8, 12, 18, S. 5). HTAs werden sich je nach betrachteter Health Technology stärker auf den einen oder anderen Bereich fokussieren.

Methodenpapiere der verschiedenen Health Technology Assessment Agenturen (siehe nächstes Kapitel) spezifizieren die zwischen den Instituten variierenden Anforderungen (8, 12, 18, S. 14ff). Sie definieren die Anforderungen an die Literatur zur Erbringung des Nachweises der klinischen Wirksamkeit. Die zulässigen Vergleichstherapien und patientenrelevanten Endpunkten, im Regelfall Mortalität, Morbidität, patientenbezogene Lebensqualität werden vorgegeben. Auf den Umgang mit Subgruppenanalysen wird eingegangen. Für die gesundheitsökonomischen Betrachtungen sollten die zulässigen Studientypen, die essentiellen Parameter der zu betrachtenden Perspektive, die zu betrachtenden Kosten, der Zeithorizont und die Diskontierungsraten definiert sein. Des Weiteren muss für ein HTA festgelegt sein, wie mit Modellierungen innerhalb des Assessments verfahren wird und wie die Unsicherheit in der Betrachtung einer Health Technology dargestellt werden soll (18, S. 14ff).

Die Bewertung kann sich allein auf vom Hersteller der Health Technology erstellte Dossiers berufen, die innerhalb der Health Technology Assessment Agentur selbst oder extern ausgewertet werden. Ebenso können HTAs die Betrachtung von Herstellerdossiers und weiteren Dokumenten kombinieren. Auch die Modellierungen können vom Hersteller der Health Technology sein oder durch die Health Technology Assessment Agentur oder externe Experten erstellt werden (18, S. 9ff)..

### **3.2.3 Die Beurteilung der Bewertung**

Das Appraisal der im Assessment zusammengetragenen Evidenz muss Beurteilungen dieser beinhalten und führt zur Herausbildung einer Sichtweise auf die Health Technology (15, S. 20). Assessment und Appraisal führen zur Entscheidungsfindung hin (decision-making). Im Appraisalprozess werden neben den Informationen des Assessments noch weitere bewusste oder unbewusste Bewertungsquellen hinzugezogen, beispielsweise berufene Experten oder unschwellige Wertvorstellungen (11, S. 161). Das Appraisal des Assessments kann unter Federführung der Assessment erstellenden Einrichtung oder einer anderen Einrichtung durchgeführt werden. Diese andere Einrichtung kann eine Regierungsbehörde oder bevorzugt eine regierungsnahe, aber unabhängige Einrichtung oder eine Institution der Selbstverwaltung sein (19, S. 68).

### **3.2.4 Die Entscheidungsfindung**

Die Entscheidungsfindung ist nach Garrido et al. (19, S. 61) der politische Prozess, der über den Einsatz einer Health Technology entscheidet und in den das Assessment und andere

Informationen einfließen. Die Entscheidungsfindung auf höherer gesundheitspolitischer Ebene (Makro- oder Meso-Ebene) beeinflusst beispielsweise durch Entscheidungen über Zulassung, Erstattung und Investition von/ in Health Technologies Entscheidungen auf Mikroebene (behandelnder Arzt und Patient) (15, S. 23). Die Entscheidungen über die Erstattungsfähigkeit eines Arzneimittels, eines Medizinproduktes oder einer Prozedur wird als „Vierte Hürde“ des Gesundheitssystems bezeichnet. Diese schließt sich den drei „überwunden Hürden“ (Phasen) der klinischen Prüfung an (8). Die Entscheidungsfindung ist eine komplexe Interaktion zwischen verschiedenen Stakeholdern. Die Entscheidungsträger haben die Sichtweise von Politikern, Juristen, Interessengruppen und der Gesellschaft zu berücksichtigen. Neben der Wirksamkeit (im Sinne von efficacy und effectiveness) und Effizienz (engl. cost-effectiveness) werden noch andere Dimensionen in den Entscheidungsprozess einbezogen. Diese anderen Dimensionen können die Notwendigkeit der Behandlung, das Vorhandensein von Alternativen zur Behandlung, Fragen der Verteilungsgerechtigkeit (auch im internationalen Kontext beispielsweise Verfügbarkeit in anderen Ländern), der Einfluss auf das Gesundheitsbudget und die finanzielle Situation desselben sein (8, 18, S. 25). Häufig werden diese Punkte nach Coburn in Health Technology Assessments nicht ausreichend gewürdigt und lassen politische Entscheidungsträger trotz HTA im Entscheidungsprozess führungslos (20, S. 120). Vor allem soziale, ethische und andere schlecht-quantifizierbare Effekte erfahren in HTAs, sofern überhaupt adressiert, keine Gewichtung und lassen in der Entscheidungsfindung Raum für Intransparenz (18, S. 26, 20, S. 128). Das Fehlen eines methodischen Ansatzes in der Entscheidungsfindung wird nach Merino als Hindernis für die Umsetzung von Erkenntnissen aus Health Technology Assessments angesehen (21, S. 138ff).

### 3.3 Unterschiede in Health Technology Assessments

Health Technology Assessments sind nach Eddy mehrstufig aufgebaut (22). Im ersten Schritt wird die Wirksamkeit (im Sinne von efficacy und effectiveness) einer Health Technology betrachtet. Daran schließt sich die Schaden-Nutzen-Analyse an. Die dritte Stufe ist die Betrachtung der Kosten, an die sich die Kosten-Effektivitätsbewertung der Health Technology anschließt. In der höchsten Stufe der Health Technology Assessments werden ethische, soziale und juristische Aspekte der Health Technology bewertet. Derzeit werden Health Technology Assessments oft nicht über alle Stufen hinweg durchgeführt. Ursache hierfür sind soziale und politische Bedenken (22). Etwa die Hälfte der HTAs bewegt sich nur im Rahmen der ersten beiden Stufen (Wirksamkeit und Schaden-Nutzen-Analyse). Nur ein kleiner Teil der heutigen Health Technology Assessments betrachtet die sozialen, ethischen und organisatorischen Implikationen einer Health Technology oder ihrer potentiellen Alternativen, obwohl diese Themen für die politischen Entscheidungsträger von großer Wichtigkeit sind (11, S. 168, 12, S. 81).



### **3.3.1 Voraussetzungen für ein „gutes“ Health Technology Assessment**

Ein „gutes“ Health Technology Assessment kann nur ein solches sein, bei dem der Wille der Entscheidungsträger vorhanden ist, dieses auch für die Entscheidungsfindung heranzuziehen (18, S. 31). Die jeweiligen Gegebenheiten der gesundheitspolitischen Struktur des Landes/ der Region sollten beachtet werden (14, S. 6). Das HTA muss transparent mit Beteiligung der Stakeholder ablaufen. Es soll rechtzeitig für den Entscheidungsprozess zur Verfügung stehen und Daten aus der Versorgungsrealität (sogenannte real-world data) einschließen, beziehungsweise auf reale Versorgungsprozesse anwendbar sein (18, S. 9ff, 23). Das HTA sollte sich am Bezugssystem „Verantwortlichkeit für Vernünftigkeit“ (Accountability for Reasonableness, sogenanntes A4R) von Daniels/ Sabin orientieren. Die Eckpfeiler dieses Bezugssystems sind Relevanz, Transparenz, Möglichkeit der Anfechtung (engl. appeal) und Durchsetzbarkeit. Stakeholder sprechen den Health Technology Assessments eine hohe Relevanz zu. Die anderen Eckpfeiler Transparenz, Möglichkeit der Anfechtung und Durchsetzbarkeit sind weniger gut umgesetzt. Wenn die Prinzipien der „Verantwortlichkeit für Vernünftigkeit“ nicht im Health Technology Assessment umgesetzt sind, so wird dies kaum für den Entscheidungsprozess herangezogen (8, 16, S. 77ff). Die Fragestellung des Health Technology Assessments muss klar und präzise formuliert sein. Es sollten aussagekräftige Ergebnisse im Vordergrund stehen und auch die alternativen Möglichkeiten betrachtet werden (13, S. 50). Das eigentliche Assessment muss einen systematischen Ansatz mit transparenter Methodik verfolgen mit klaren Ein- und Ausschlusskriterien der betrachteten Evidenz und Darlegung der sich hieraus ergebenden Schlüsse. Widersprüche, Unsicherheiten und Limitationen der Betrachtungen sollten im Prozess aufgezeigt werden. Die im HTA geäußerten Empfehlungen müssen sich aus den Ergebnissen ableiten lassen. Health Technology Assessments sollten von unabhängigen Institutionen durchgeführt werden, um den Eindruck der Beeinflussung zu vermeiden. Nach Nielsen bedarf die Implementierung der Entscheidung ausreichend finanzieller und organisatorischer Ressourcen. Als hinderlich werden vor allem feste Budgetstrukturen gesehen, wenn Einsparungen und Ausgaben nicht in die gleichen Finanzgebiete fallen (10, S. 11).

### **3.3.2 Akzeptanz von Health Technology Assessments**

Health Technology Assessments werden von den Stakeholdern nur akzeptiert werden, wenn sie an der Erstellung beteiligt sind und den Prozess als solches nachvollziehen können (18, S. 30f). Die Akzeptanz von HTAs sollte über ihren Einfluss auf Entscheidungen im Gesundheitswesen gemessen werden. Im Modell des Einflusses von HTAs nach Gerhardus können verschiedene Stufen unterschieden werden (24, S. 109ff). Die erste Stufe des Einflusses ist die Bekanntheit der Existenz eines HTAs, die zweite Stufe ist die Akzeptanz desselbigen, die dritte Stufe ist der Einfluss des Health Technology Assessments auf den politischen Entscheidungsprozess, die

vierte Stufe ist der Einfluss des Assessments auf die politische Entscheidung selbst, die fünfte Stufe ist der Einfluss des HTAs auf die klinische Praxis und die sechste Stufe der Einfluss eines Health Technology Assessments auf die gesundheitsbezogenen und ökonomischen Parameter (24, S. 109ff).

Das Messen des Einflusses von Health Technology Assessments sollte essentiell sein, um Faktoren identifizieren zu können, die den Einfluss fördern oder behindern. HTAs sind in Fachkreisen teilweise bekannt. Die Akzeptanz und der Einfluss schwanken. Problematisch ist in diesem Zusammenhang, dass nur für wenige Länder mit institutionalisierten HTAs Studien vorliegen (UK, Schweden, Kanada). Der Einfluss von Health Technology Assessments in weniger strukturierten Entscheidungswegen ist ungeklärt. Empfehlungen von HTAs haben eine größere Wahrscheinlichkeit implementiert zu werden, wenn die Institution, die das Assessment durchführt, eine positive Reputation besitzt. Die Institution sollte über wissenschaftliche Expertise verfügen und unabhängig von Entscheidungsgremien sein (24, S. 119ff). HTAs üben einen größeren Einfluss bei Entscheidungen zu neuen Health Technologies oder bei Arzneimitteln im Vergleich zu Medizinprodukten aus. Die Ursache hierfür wird in vorhandenen bzw. geregelten Verfahrensabläufen für HTAs für neue Health Technologies und Arzneimittel im Gegensatz zu HTAs für Medizinprodukte gesehen. Entscheidungen über teure Health Technologies werden im Gegensatz zu preiswerteren deutlicher durch HTAs beeinflusst (24, S. 119ff).

### **3.3.3 Kritik an Health Technology Assessments**

In den Augen ihrer Kritiker sind Health Technology Assessments häufig nicht transparent genug erstellt und liegen nicht termingerecht zur politischen Entscheidungsfindung vor. Es umgibt sie meist nicht adressierte Unsicherheit und sie sind durch Fokuslegung auf Anschaffungskosten und intransparente Kostenkalkulationen nicht in andere Kontexte übertragbar. (18, S. 7ff und S. 26ff, 24, S. 110) Kritisiert wird ebenso, dass Patienten als Stakeholdern kaum Beteiligungsmöglichkeiten eingeräumt werden. Ein weiteres Problem ist, dass die Durchführung von Health Technology Assessments ausgebildetes Fachpersonal benötigt, welches häufig nicht in ausreichender Menge zu rekrutieren ist. Politische Entscheidungsträger sind oft nicht in der Lage die Ergebnisse von HTAs adäquat nachzuvollziehen. Es ist nach Draborg zwingend notwendig, dass Health Technology Assessments mehr als systematische Übersichtsarbeiten über die Wirksamkeit und Kosten-Effektivitätsanalysen von Health Technologies sind. Die Betrachtung von sozial-politischen Gesichtspunkten ist essentiell. Die Methodenentwicklung für Health Technology Assessments muss sich daher in den sozialen, ethischen und organisatorischen Bereich erstrecken (8, 11, S. 165ff, 12).

HTAs versäumen es zumeist den gewünschten Einfluss des Assessments selbst vor Durchführung zu definieren (z.B.: Soll eine Entscheidung zur Kostenübernahme auf dem

Health Technology Assessment basierend getroffen werden?). Klinische Leitlinien nehmen im Regelfall keinen Bezug auf Ergebnisse von HTAs. Dies zeigt für Kritiker die Diskrepanz zwischen den generierten Ergebnissen von HTAs und den Anforderungen des klinischen Alltages auf. Die HTAs und klinische Leitlinien müssen nach Rottingen enger verknüpft und besser gemeinsam koordiniert sein (11, S. 165ff).

Bereits 1997 äußerten sich Jacob und Mc Gregor: „Indes wie exzellent ein Health Technology Assessment auch sein mag, wenn es scheitert verwendet zu werden, um Arbeitsweisen des Gesundheitssystems zu beeinflussen, dann ist es ohne Einfluss und muss als wertlos betrachtet werden.“ (25).

### **3.4 Agenturen für Health Technology Assessments**

HTA-Agenturen haben die Aufgabe termingerechte, korrekte, unabhängige Informationen zu einer Health Technology für den gesundheitspolitischen Entscheidungsprozess zur Verfügung zu stellen (13, S. 33). Die HTA-Agenturen entstanden aus der Erkenntnis heraus, dass für gesundheitspolitische Entscheidungen unabhängige Informationen nötig sind, um Investitionen in ein sicheres und effizientes Gesundheitswesen tätigen zu können (8, 26).

Bei den HTA-Agenturen handelt es sich um Einrichtungen der Regierung oder regierungsnahe Institutionen. Es sind gemeinnützige Einrichtungen, Fachverbände oder Institutionen der Selbstverwaltung. Die HTAs werden entweder im Auftrag der Regierung oder durch Beauftragung von Sozialversicherungsträgern durchgeführt. Die HTA-Agenturen können eine beratende oder entscheidende Rolle einnehmen. Die erteilten Mandate an die Institute unterscheiden sich dahingehend, ob sie ausschließlich für die Erstellung von Health Technology Assessments zuständig sind oder noch andere Aufgaben, beispielsweise das Erstellen von Klinischen Leitlinien und Patienteninformationen, übernehmen. Die Agenturen werden in unterschiedliche Art und Weise in den politischen Entscheidungsprozess eingebunden. Eine enge Bindung unter Wahrung der Unabhängigkeit der HTA-Agenturen fördert die Verwendung der HTAs im politischen Entscheidungsprozess (24, S. 119ff). Das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) erstellt Health Technology Assessments mit zwingend umzusetzenden Maßnahmen für das britische Gesundheitssystem (24, S. 119ff). Im Gegensatz hierzu ist beispielsweise das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) formal nicht in Entscheidungsprozesse eingebunden. Das Assessment einer Health Technology kann von der HTA-Agentur selbst vorgenommen oder es können externe Gutachter bestellt werden (18, S. 11ff). Die Bewertung der klinischen Wirksamkeit hängt entscheidend von den zugelassenen Studientypen und der Wahl der Vergleichstherapie und der Ergebnisparameter ab. Auch bei den geforderten Daten und den Betrachtungen aus dem gesundheitsökonomischen Bereich ergeben sich große Unterschiede in Bezug auf die geforderten Studientypen, die Studienperspektive, die einzuschließenden Kosten und die Diskontierungsraten. Ein Fokus der Diskussionen über HTAs liegt auf der Verwendung

von Kosten-Effektivitäts-Schwellenwertkonzepten (engl. cost-effectiveness thresholds) (18, S. 14ff).

HTA-Agenturen verwenden unterschiedliche analytische Rahmenstrukturen (engl. analytical frameworks) in den Health Technology Assessments (12, 18, S. 11ff, 24, S. 110ff, 27, S. 94ff, 28, 9, S. 50ff).

Es existieren Forderungen nach einer Vereinheitlichung der Evidenzbewertung im Rahmen von HTAs im internationalen Bereich. Davon unberührt wird das Appraisal der im HTA gewonnenen Erkenntnisse und die Entscheidungsfindung auch in Zukunft unter Betrachtung des spezifischen nationalen oder regionalen Kontextes stattfinden müssen - „globalize the evidence, localize the decision“ (29). Durch eine Zusammenarbeit von HTA-Agenturen im internationalen Rahmen lassen sich Synergieeffekte in der Erstellung von HTAs durch Vermeidung von wiederholten Bewertungen durch unterschiedliche Institute und damit einhergehende Kosten erschließen. Eine Zusammenarbeit der HTA-Agenturen sollte auch den Austausch über die Methodik fördern und so zu einer Vereinheitlichung der Bewertungen beitragen. Dies ist von Bedeutung, da die verwandten wissenschaftlichen Quellen im Regelfall identisch sind (9, S. 67, 13, S. 40, 18, S. 32). Bestrebungen zur verbesserten Zusammenarbeit von HTA-Agenturen bestehen bereits.

Das International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) ist eine 1993 gegründete gemeinnützige Organisation und sieht die Kooperation und den Informationsaustausch zwischen seinen nationalen Mitgliedern in Bezug auf Health Technology Assessments als seinen Aufgabenbereich an. Dem INAHTA gehören 57 HTA-Agenturen aus 32 Ländern an. Der Gemeinsame Bundesausschuss, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und die Deutsche Agentur für Health Technology Assessments des Deutschen Institutes für Medizinische Dokumentation und Information (HTA@DIMDI) sind Mitglieder des INAHTA (30, 31).

### **3.4.1 Agenturen für Health Technology Assessments in Europa**

In Europa wurden Health Technology Assessments erstmalig 1982 durch das Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologies (CEDIT), einem gemeinsamen Komitee von Pariser Krankenhäusern, durchgeführt. Die erste nationale HTA-Agentur in Europa ist das 1987 gegründete Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). Es folgte die Gründung von Instituten in Österreich (Ludwig-Boltzmann-Institut 1990), der Schweiz (Medical Technology Unit 1992) und Spanien (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias 1994). Mittlerweile finden sich in nahezu allen europäischen Ländern entsprechende HTA-Agenturen, die sich jedoch deutlich in ihrem Auftrag, Budget, Personal und ihrer Arbeitsweise unterscheiden. In Europa sind die Entscheidungen im

gesundheitsspolitischen Bereich nach wie vor hoheitliche Aufgabe der einzelnen Länder. Die Etablierung einer engen Kooperation zwischen den unterschiedlichen nationalen Agenturen für HTAs wird in Europa nach Sorenson als essentiell erachtet, um die Akzeptanz und den Einfluss von Health Technology Assessments zu stärken (18, S. 32).

Die Kooperation einzelner HTA-Agenturen kann sich über verschiedene Stufen erstrecken. Die erste Stufe ist das freiwillige Teilen von Informationen. Bei der zweiten Stufe handelt es sich um einen zwingenden Informationsaustausch zwischen den Institutionen. In der dritten Stufe der Kooperation findet eine Koordinierung der Aufgaben zwischen den Institutionen statt, die aber eigenständige Entscheidungen treffen. Auf der vierten Stufe wird eine HTA-Agentur mit einem Health Technology Assessment beauftragt, dessen Ergebnis die anderen Agenturen übernehmen. Die letzte Stufe würde schlussendlich eine pan-europäische HTA-Agentur darstellen.

Im Jahr 2004 hat die Europäische Kommission zusammen mit den Mitgliedstaaten eine Arbeitsgruppe über Gesundheitssysteme und medizinische Versorgung in Europa eingesetzt (32). Diese forderte die Etablierung eines effektiven Netzwerkes für europäische HTA-Agenturen (33).

Im Jahr 2006 wurde daraufhin das European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) gegründet. Es schloss an die Vorgängerinitiativen EUR-ASSESS (1994-1997) und ECHTA (2000-02) an (33). Das EUnetHTA versteht sich als ein Netzwerk zwischen den verschiedenen europäischen HTA-Agenturen, Forschungseinrichtungen und Gesundheitsministerien und soll den Informationsaustausch zwischen diesen fördern. Seine Aufgaben sind die Erstellung von Instrumentarien zur Durchführung von HTAs beziehungsweise für deren Übertragbarkeit in andere Kontexte (34, 35). Das EUnetHTA unterhält mehrere Datenbanken, die die Fortschritte von HTAs und Erstattungsstatus von Arzneimitteln in den einzelnen Ländern dokumentieren (POP und EVIDENT-Database). Eine essentielle Aufgabe ist die Erstellung eines Kernmodells, des EUnetHTA Core Modells, welches methodische Anleitungen zur Erstellung und Darstellung von HTAs beinhaltet sowie eine Definition der Kernelemente eines HTAs vornimmt (36–38). Es geht auf die zu adressierenden Elemente bei der Betrachtung von ethischen, sozialen, organisatorischen und rechtlichen Aspekten ein.

Der Gemeinsame Bundesausschuss, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und die Deutsche Agentur für Health Technology Assessments des Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (HTA@DIMDI) gehören dem EUnetHTA an (39).

## **3.5 Health Technology Assessments für neu zugelassene Arzneimittel in Deutschland**

### **3.5.1 Der Gemeinsame Bundesausschuss und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) stellt das gemeinsame Gremium der Kassenärztlichen und Kassenzahnärztlichen Bundesvereinigung, der Krankenhausgesellschaft und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen dar (40). Er wurde auf Grundlage des GKV- Modernisierungsgesetzes 2004 aus Vorgängergremien implementiert (41, S. 62ff). Das Plenum des Gemeinsamen Bundesausschusses setzt sich aus fünf Mitgliedern des GKV- Spitzenverbandes und fünf Vertretern der Leistungserbringer sowie drei Unparteiischen, einschließlich des Vorsitzenden, zusammen. Fünf Patientenvertreter gehören dem Plenum des GBA an, ohne stimmberechtigt zu sein (40). Neun Unterausschüsse arbeiten dem Plenum zu, beispielsweise auf dem Gebiet der Qualitätssicherung, bei Disease Management Programmen oder der Bedarfsplanung. Der GBA erlässt Richtlinien für Ein- und Ausschlüsse aus dem Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung und wird in seiner Arbeit durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen unterstützt (41, S. 62ff). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde 2004 vom Gemeinsamen Bundesausschuss ins Leben gerufen (42). Träger des IQWiG ist die Stiftung für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ihr Stiftungszweck stellt die Förderung von Wissenschaft und Forschung sowie die Förderung des öffentlichen Gesundheitswesens dar (43). Die Aufgabe des IQWiG ist die Erstellung von fachlich unabhängigen Berichten und Dossierbewertungen zu im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Leistungen, insbesondere zu Arzneimitteln, nicht-medikamentösen Behandlungsmethoden und Verfahren der Diagnose und Früherkennung. Des Weiteren verfasst das IQWiG Gesundheitsinformationen speziell für Patienten. Das IQWiG bekommt die konkrete Fragestellung entweder vom Gemeinsamen Bundesausschuss oder direkt vom Bundesministerium für Gesundheit zugewiesen. Der GBA erteilte am 21.12.2004 dem IQWiG einen Generalauftrag, in dessen Rahmen das Institut eigene Fragestellungen beantworten kann. Auf dessen Grundlage erfolgt durch Erweiterung des Generalauftrages vom 31.03.2008 die Erstellung der Gesundheitsinformation für Patienten (44, 45). Die Ergebnisse der Arbeiten des IQWiG werden nach §139b des Fünften Sozialgesetzbuches (SGB V) dem GBA als Empfehlung zugeleitet. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit finanziert sich durch Zuschläge auf Leistungen im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung nach §139c SGB V. Die gemeinnützige Stiftung als Träger verfolgt keine eigenwirtschaftlichen Zwecke und die Beschäftigten des Institutes haben Interessenkonflikte offenzulegen zur Sicherstellung Ihrer fachlichen Unabhängigkeit (43, 46).

### 3.5.2 Die Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V

Das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) trat am 01.01.2011 in Kraft, auf dessen Grundlage nach §35a SGB V die Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln stattfindet (1). Die Frühe Nutzenbewertung ist in Deutschland das Health Technology Assessment für neu zugelassene Arzneimittel. Es handelt sich um die Bewertung des Zusatznutzens von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen oder um die Bewertung des Zusatznutzens bei Zulassung neuer Anwendungsgebiete von bereits zugelassenen Arzneimitteln. Das rezeptpflichtige Arzneimittel ist wie zuvor im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung mit Erteilung der Zulassung verschreibungsfähig. Der pharmazeutische Unternehmer kann für die ersten zwölf Monate des Inverkehrbringens einen Preis für das Arzneimittel festlegen. Die Frühe Nutzenbewertung stellt somit keine „vierte“ Hürde dar, denn der Zugang des Arzneimittels zum Markt bleibt auch nach Einführung der Frühen Nutzenbewertung gewährleistet (2, S. 13ff).

Die Bewertung des Arzneimittels erfolgt anhand eines vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Dossiers, welches spätestens zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens sowie vier Wochen nach Zulassung neuer Anwendungsgebiete vorliegen muss. Das vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichte Dossier enthält nach Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AMNutzenV) die zugelassenen Anwendungsgebiete des Arzneimittels und stellt den medizinischen Nutzen sowie den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar (47). Die Erhebung des medizinischen Zusatznutzens wird auf Grundlage der Fachinformation und durch die Bewertung von klinischen Studien nach internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin vorgenommen. Der Zusatznutzen kann nach §5 AMNutzenV beträchtlich, erheblich, gering oder nicht quantifizierbar sein. Das zu bewertende Arzneimittel kann auch keinen oder einen geringeren Nutzen als die zweckmäßige Vergleichstherapie aufweisen (47). Die Definitionen der Zusatznutzenkategorien sind in Tabelle 3.1. dargestellt.

Tabelle 3.1: Kategorisierung des Zusatznutzen nach der AMNutzenV (47)

Zusatznutzen	Definition
<b>erheblich</b>	nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens
<b>beträchtlich</b>	bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens
<b>gering</b>	bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens
<b>nicht quantifizierbar</b>	Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt
<b>fehlt</b>	-
<b>geringerer Nutzen</b>	ist geringer als Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das IQWiG hat in der ersten durchgeführten Dossierbewertung des Wirkstoffes Ticagrelor (48) die vom Gesetzgeber in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung angegebenen Definitionen zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens konkretisiert. Die Operationalisierung (Konkretisierung theoretischer Begriffe) wurde zwischenzeitlich in die Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiG aufgenommen (46). Der GBA lehnt den Operationalisierungsvorschlag des IQWiG ab (49). Witte und Greiner beschäftigen sich intensiv mit der Thematik und führen die fehlende demokratische Legitimation der Operationalisierung der Zusatznutzenabstufungen durch das IQWiG an (50). Es ist zumindest diskussionswürdig, ob eine Operationalisierung, die versorgungspolitische Tragweite hat, nicht auf Ebene des zuständigen Bundesministeriums erfolgen sollte. Neben dem Ausmaß des Zusatznutzens wird die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandenseins oder Fehlen eines Zusatznutzens bewertet. Die Abstufung dieser Ergebnissicherheit erfolgt über die drei Stufen Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt. Hierbei wird die Unsicherheit der betrachteten Effektgröße bewertet. Für die Ergebnissicherheitsstufe Beleg sind im Regelfall mindestens zwei Studien nötig (47, S. 36ff).

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) sowie das Ausmaß und die Schwere von unerwünschten Arzneimittelwirkungen herangezogen. Ein indirekter Vergleich ist nach §4 Abs. 7 AMNutzenV zulässig (47). Ebenso wird die Anzahl der Patienten definiert, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Die den gesetzlichen Krankenversicherungen jährlich entstehenden Kosten für das bewertete Arzneimittel sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien werden vergleichend dargestellt. Hierbei kann es nach Schellhorn zu erheblichen Differenzen bei den Berechnungen durch den pharmazeutischen Unternehmer beziehungsweise durch das IQWiG kommen (51). Ausschlaggebend sind vor allem die Größe der Zielpopulation und die Sicherheit mit der diese festgestellt werden kann. Die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO GBA) enthält die Details zur Durchführung der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V (52).

Die eingereichten Dossiers sind in den Modulen 1-4 für die Öffentlichkeit über die Webseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses zugänglich. Im Modul 5 kann der pharmazeutische Unternehmer Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse kommunizieren. Studienmethodik und Studienergebnisse dürfen nach 5. Kapitel §9 VerfO GBA nicht als Betriebs- oder Geschäftsgeheimnis gekennzeichnet werden (52). Basierend auf dem eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers bewertet das beauftragte IQWiG den vorliegenden Zusatznutzen für das Medikament. Die Dossierbewertung muss innerhalb von drei Monaten abgeschlossen sein. Es schließt sich ein dreiwöchiger schriftlicher Stellungnahmeprozess von Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis, Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer, der Bundesvertretung der Apotheker und die Dachverbände der



Ärztegesellschaften der Therapierichtung auf Bundesebene an (52). Diese Organisationen erhalten die Möglichkeit zur mündlichen Stellungnahme, sofern sie schriftliche Stellungnahmen abgegeben haben. Innerhalb von weiteren drei Monaten muss über den Zusatznutzen durch den GBA beschlossen werden. Die Dossierbewertung des IQWiG sowie der Beschluss des GBA sind öffentlich zugänglich auf den Webseiten des GBAs (53).

Ohne zuerkannten Zusatznutzen wird das neue Arzneimittel soweit möglich einer bestehenden Festbetragsgruppe zugeordnet. In allen anderen Fällen tritt der pharmazeutische Unternehmer nach §130b SGB V in Preisverhandlungen mit dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV). Falls zuvor kein Zusatznutzen festgestellt worden ist, so darf der Erstattungsbetrag des neuen Arzneimittels die Kosten der wirtschaftlichsten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht überschreiten (54). Bei Arzneimitteln mit festgestellten Zusatznutzen wird über die Höhe des Rabattes auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers verhandelt. Jeweils fünf bis sieben Teilnehmer pro Vertragspartei nehmen an den vertraulichen Preisverhandlungen nach der Rahmenvereinbarung des Spitzenverbandes der GKV und der Verbände der pharmazeutischen Unternehmer teil (55). Das Ausmaß des Zusatznutzens sowie die europäischen Vergleichspreise (56) sollen Grundlage für eine adäquate Preisfindung sein. Die Beratungsunterlagen und Niederschriften zur Vereinbarung werden vertraulich behandelt. Die Vertraulichkeit der Verhandlungen wird von den pharmazeutischen Unternehmern positiv bewertet (57). Allerdings sind die ausgehandelten Rabatte nach §130b SGB V, die ab dem 13. Monat des Inverkehrbringens des Arzneimittels gelten, in der Lauer-Taxe ersichtlich. Dies hat auf die Preisgestaltung in anderen Ländern erheblichen Einfluss, da Deutschland häufig als ein Referenzland für die Preisgestaltung dient. Sollte es zu keiner Einigung der Verhandlungsparteien kommen, dann wird eine Schiedsstelle nach §130b Abs. 5 SGB V angerufen, die innerhalb von drei Monaten einen Erstattungsbetrag festsetzt. Gelingt auch hier keine Einigung, so kann auf Kosten des pharmazeutischen Unternehmers eine Kosten-Nutzen-Bewertung des Arzneimittels durchgeführt werden. Bisher ist es noch zu keiner Kosten-Nutzen-Bewertung im Rahmen des AMNOG gekommen. Wohl aber wurde die Schiedsstelle mehrfach angerufen und diese legte bis März 2015 bei zehn Medikamenten die Erstattungspreise fest (58). Sechs pharmazeutische Unternehmer machten von Ihrem Recht Gebrauch die Preisverhandlungen nicht anzutreten oder abzubrechen und das betreffende Arzneimittel vom deutschen Markt zu nehmen (58).

### **3.5.3 Einfluss der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V**

Weder auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) noch auf den Seiten des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) finden sich Hinweise, dass der Einfluss der Frühen Nutzenbewertungen auf das deutsche Gesundheitssystem systematisch von den Instituten selbst erfasst wird. Von einer Bekanntheit

der Frühen Nutzenbewertungen der Arzneimittel kann ausgegangen werden, da diese öffentlich auf den Internetseiten des GBA verfügbar sind und über Newsletter und die Fachpresse verbreitet werden. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft kommentiert die Beschlüsse des GBA zur Frühen Nutzenbewertung regelmäßig. Zur Akzeptanz der Frühen Nutzenbewertungen liegen keine Untersuchungen vor. Die Dossierbewertung durch das IQWiG ist in einen politischen Entscheidungsprozess eingebunden, da es die Entscheidungsgrundlage für die Frühe Nutzenbewertung des GBA bildet. Wird einem Arzneimittel in der Frühen Nutzenbewertung kein Zusatznutzen bescheinigt und trifft der pharmazeutische Unternehmer daraufhin die Entscheidung das Arzneimittel in Deutschland vom Markt zurückzuziehen, dann hat eine Beeinflussung der klinischen Praxis durch das nicht mehr zur Verfügung stehende Arzneimittel stattgefunden. Inwieweit sich dies auf gesundheitsbezogene Parameter auswirkt, ist nicht untersucht.

Mittlerweile existieren Marktdurchdringungsstudien für Arzneimittel ohne Zusatznutzen. Die betrachteten Wirkstoffe Fampridin, Vandetanib und Bromfenac werden sehr unterschiedlich verordnet. Der Wirkstoff Fampridin zur Behandlung der Multiplen Sklerose wird trotz fehlenden Zusatznutzens bei jedem Fünften infrage kommenden Patienten angewandt, wohingegen der Einsatz von Bromfenac vernachlässigbar ist (59). Für Ticagrelor, das erste Arzneimittel, welches die Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V durchlaufen hat, liegen ebenfalls Marktdurchdringungsstudien vor (59–61). Ebenso existieren bereits Marktdurchdringungsstudien zu Apixaban (59, 61). Die Verschreibungsmuster von Ticagrelor und Apixaban sind regional sehr unterschiedlich und scheinen zumindest teilweise abhängig von der Positionierung der jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigung zu den Arzneimitteln zu sein. Ein Zusammenhang zwischen der Frühen Nutzenbewertung und der Marktdurchdringung eines Arzneimittels ist nach Kleinfeld und Luley nicht eindeutig erkennbar (59). Der AMNOG-Report 2015 widmet sich synoptisch dem Prozess der Frühen Nutzenbewertung und den Verordnungsvolumina von Arzneimitteln, die die Frühe Nutzenbewertung durchlaufen haben. Datengrundlage sind die Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung DAK Gesundheit (2). Es gibt derzeit keine Erhebungen, inwieweit die Frühe Nutzenbewertung zur Veränderung von gesundheitsbezogenen und gesundheitsökonomischen Parametern geführt hat. Dies wäre für die Beurteilung, inwieweit die Frühe Nutzenbewertung ein effektives Health Technology Assessment darstellt von großer Wichtigkeit.

## **3.6 Health Technology Assessments für neu zugelassene Arzneimittel in England und Wales**

### **3.6.1 Das National Institute for Health and Care Excellence**

Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) wurde 1999 gegründet (62). Es ist seit 2013 eine Körperschaft öffentlichen Rechts, zuvor war es eine Gesundheitsbehörde (special health authority). Das NICE wird vom britischen Gesundheitsministerium über

Steuergelder finanziert, ist von diesem aber operativ unabhängig. Zielsetzung für die Gründung des NICE war, dass es den Beschäftigten des britischen Gesundheitssystems ermöglicht wird, Patienten die beste Behandlung mit Methoden der höchsten Evidenz zukommen zu lassen (63). Erklärtes Ziel war es ebenso, die Unterschiede in der Verfügbarkeit und Qualität von Gesundheitsleistungen innerhalb des Geltungsbereiches des NICE (je nach Aufgabe immer England, zusätzlich teilweise Wales und Schottland) zu reduzieren. Vor allem sollte das sogenannte Postcodeverschreiben (engl. post-code prescribing), bei dem die Verfügbarkeit von Behandlungsmethoden vom Wohnort des Patienten über die regional zuständige Gesundheitsinstitution abhängt, unterbunden werden. Die zu bearbeitenden Themen werden dem NICE durch das britische Gesundheitsministerium zugewiesen, welches eine Priorisierung anhand der Krankheitslast, des erwarteten Nutzens, des Budgeteinflusses und eventuell bestehenden Unterschieden in der klinischen Praxis innerhalb Großbritanniens vornimmt. Die Vorarbeiten für diese Priorisierung werden durch das NICE selbst geleistet (64). Das National Institute for Health and Care Excellence erstellt evidenzbasierte Empfehlungen in Form von klinischen Leitlinien für England und Wales. Seit 2005 erstellt es auch Leitlinien für das öffentliche Gesundheitswesen (Public Health) in England (18). Von 2013 an ist es ebenso für die Leitlinienerstellung im Betreuungsbereich (Social Care, Altenpflege, Behindertenbetreuung) zuständig, welches sich in der 2013 erfolgten Namensänderung von National Institute for Health and Clinical Excellence zu National Institute for Health and Care Excellence widerspiegelt. Die obigen Leitlinien haben empfehlenden Charakter (64). Das NICE gründete 2002 das Citizen Council, ein Laiengremium, das sich als gesamtgesellschaftliches Repräsentationsorgan mit den sozialen und ethischen Aspekten der Arbeit des NICE beschäftigt. Soziale Grundprinzipien für die Arbeit des NICE sind in dem Dokument Social Value Judgements festgelegt, welches unter anderem durch Berichte des Citizen Council entstand (65, 66). Das NICE führt Health Technology Assessments für Arzneimittel, Medizinprodukte, diagnostische Verfahren und operative Methoden durch. Die Ergebnisse der HTAs sind für England und Wales bindend und müssen innerhalb von drei Monaten durch die regionalen Gesundheitsinstitutionen umgesetzt werden. Das NICE betrachtet explizit die Kosten-Effektivität von Health Technologies und ist eine der wenigen HTA-Agenturen, die in ihren Dokumenten Größenangaben für kosteneffektive Schwellenwerte pro QALY kommuniziert (65, 67). Anfänglich hat das NICE die Existenz solcher Schwellenwerte verneint (68). Devlin und Parkin konnten zeigen, dass kein fester punktueller Schwellenwert für die Akzeptanz von Health Technologies durch das NICE existiert (69). Rawlins und Culyer verdeutlichen die Rationale gegen einen punktuellen Schwellenwert (70). Das NICE gibt eine Spannbreite von £20.000 bis £30.000 pro QALY als kosteneffektiv an. Die Werte von £20.000 bis £30.000 pro QALY waren immer wieder Gegenstand von Kritik, sowohl dass diese zu hoch als auch zu niedrig angesetzt seien (68). Ein Forschungsauftrag zur Methodenentwicklung für die Ermittlung einer inkrementellen Kosten-Effektivitätsschwelle (ICER) basierend auf den Opportunitätskosten des NHS ist vom Nationalen Institut für Gesundheitsforschung (National

Institute for Health Research) in Auftrag gegeben worden und liegt vor (71). Obwohl die Spannen des Schwellenwertes in diesem Bericht als zu hoch angesehen wurde, ergaben sich bislang keine Konsequenzen. Das NICE erlaubt Patient Access Schemes, bei denen es sich um Vereinbarungen zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem Gesundheitsministerium handelt, um die Effizienz einer Intervention zu steigern. Dies können Preisnachlässe oder sogenannte Risk-Sharing-Schemes sein, bei denen der pharmazeutische Unternehmer nach Behandlungserfolg bezahlt wird.

### **3.6.2 Das Single Technology Appraisal des NICE**

Das Centre for Health Technology Evaluation des NICE führt die Single Technology Appraisals (STA) durch. Beim Single Technology Appraisal wird eine Health Technology mit möglichen Komparatoren verglichen, während im Multiple Technology Appraisal des NICE mehrere Behandlungsoptionen untereinander verglichen werden (72). Das Single Technology Appraisal ist 2006 von NICE eingeführt worden, um Kritik über langwierige Bewertungsverfahren zu adressieren. Es wird vornehmlich zur Bewertung von neuen Arzneimitteln oder neuen Indikationen von bereits zugelassenen Arzneimitteln verwendet und sollte im Regelfall innerhalb von 34 Wochen abgeschlossen sein (72). Die klinische Fragestellung, der Komparator und die zu betrachtenden Endpunkte werden vom NICE im sogenannten Scoping festgelegt. Das NICE erlaubt, im Gegensatz zum GBA und IQWiG, den Vergleich mit nicht-zugelassenen Komparatoren, wenn diese im klinischen Alltag verwendet werden (67, S. 67). Das Institut hat einen sogenannten Referenzfall formuliert, in dem die Anforderungen an die einzureichenden Daten definiert sind (67). Der pharmazeutische Unternehmer reicht ein Dossier, basierend auf den durch das NICE gemachten Vorgaben zur klinischen und gesundheitsökonomischen Datenpräsentation, ein. Dieses kann in Abschnitten vertrauliche Informationen beinhalten. Alle anderen Dossierabschnitte sind öffentlich über die Webseiten des NICE zugänglich. Das Dossier wird durch verschiedene externe akademische Institute, die Evidence Review Groups (ERGs) bewertet. Auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sowie des Berichtes der Evidence Review Group wird durch ein Bewertungskomitee (Appraisal Committee) ein vorläufiger Bericht verfasst. Das Bewertungskomitee setzt sich aus Angestellten des NHS, aus Patientenvertretern, klinischen Experten und Vertretern der Industrie zusammen. Der vorläufige Bericht wird nicht verfasst, falls ein Einsatz des Arzneimittels analog seiner Zulassung empfohlen wird. Der vorläufige Bericht kann durch diverse Interessengruppen schriftlich und zum Teil auch in Anhörungsverfahren unter anderem durch Patientenvertreter, medizinische Fachgesellschaften und dem pharmazeutischen Unternehmer kommentiert werden. Die Anhörungsverfahren sind im ersten Teil öffentlich. An diesen schließt sich ein nicht-öffentlicher Teil an, in dem die vertraulichen Informationen vom pharmazeutischen Unternehmer oder von den Kommentatoren betrachtet werden. Nach dem Anhörungsverfahren wird durch das Bewertungskomitee des NICE ein Abschlussbericht verfasst. Der Abschlussbericht gibt

bindende Empfehlungen für den Einsatz des bewerteten Arzneimittels in England und Wales. Die Empfehlungen müssen innerhalb von drei Monaten von den regionalen Gesundheitsinstitutionen umgesetzt sein. Gegen den Abschlussbericht kann nur Berufung eingelegt werden, wenn das NICE Gerechtigkeitsaspekte vernachlässigt oder seine Zuständigkeit übertreten hat. Als weiterer Grund für eine Berufung ist die Nichtbetrachtung von eingereichter Evidenz zulässig. Es kann keine neue Evidenz nachgereicht werden (73). Das NICE klassifiziert die Empfehlungen für den Einsatz einer Health Technology in seinen Technology Appraisals in den in Tabelle 3.2 dargestellten vier Kategorien (67).

*Tabelle 3.2: Empfehlungsgrade des NICE für den Einsatz von in Technology Appraisals bewerteten Arzneimitteln (67)*

Kategorie	Bedeutung
<b>empfohlen</b>	Arzneimittel analog der Zulassung und/ oder der klinischen Praxis im NHS empfohlen
<b>optimiert</b>	Arzneimittel nur in einer Subpopulation der Zulassung empfohlen
<b>nur Forschung</b>	Einsatz nur im Rahmen von Forschungsfragen, beispielsweise im Rahmen klinischer Studien
<b>nicht empfohlen</b>	Einsatz im NHS nicht empfohlen

### 3.6.3 Einfluss der Health Technology Assessments des NICE

Walley analysierte den Einfluss von NICE-Empfehlungen auf Arzneimittelumsätze von atypischen Neuroleptika und Cholinesterase-Inhibitoren für die Behandlung von Alzheimer von 1997 bis 2002 (74). Wathen evaluierte den Einfluss von NICE-Empfehlungen auf hausärztliche Verschreibungen anhand von Fragebögen und semi-strukturierten Interviews mit zwölf Hausärzten (75). Ebenso wurden die Umsätze der fünf von Wathen betrachteten Arzneimittel(gruppen) analysiert. Nach der Bewertung durch das NICE erhöhten sich in den Studien die Umsätze der Arzneimittel. Das NICE selbst ermittelt den Einfluss seiner Health Technology Assessments. Sheldon et al. untersuchten im Auftrag des NICE die Implementierung von Empfehlungen ausgewählter Health Technology Appraisals der Jahre 2000/2001 innerhalb des NHS in England und Wales mittels Zeitreihenanalyse, Patientenakten und Interviews (76). Die Implementierung der Empfehlungen verlief für verschiedene Health Technologies unterschiedlich und scheint für Arzneimittel eher als für operative Verfahren oder Medizinprodukte zu erfolgen (76). Im Jahr 2005 gab das NICE die Methodenentwicklung zur Einflussmessung seiner Empfehlungen in Auftrag (77). Das NICE stellt auf seiner Webseite für die verschiedenen Bewertungen Literatur, die die Implementierung der Maßnahmen untersucht, zusammen (78). Es publizierte 2008-2011 Implementierungsberichte („Implementation uptake reports“) für verschiedene Therapiegebiete, beispielsweise für den Einsatz von Tacrolimus und Pimecrolimus bei atopischer Dermatitis, für den Einsatz von atypischen Neuroleptika bei

Schizophrenie oder Capecitabin und Oxaliplatin für die adjuvante Behandlung von Darmkrebs. Bei diesen Implementierungsberichten wird auf die Arzneimittelumsätze im ambulanten und im stationären Sektor sowie auf den Verschreibungsanteil für das Therapiegebiet eingegangen. Es erfolgt eine Bewertung, ob das/ die betreffende(n) Arzneimittel analog der NICE Empfehlung innerhalb des NHS eingesetzt werden.

Das Health and Social Care Information Centre publiziert seit 2009 zumeist jährlich Berichte mit dem Titel „Use of NICE appraised medicines in the NHS in England“, welche die erwarteten und tatsächlichen Verbräuche in definierten Tagesdosen in England innerhalb der regionalen Gesundheitsstrukturen von positiv durch das NICE bewerteten Arzneimittel darstellen (79). Von 18 Arzneimitteln, in 10 Arzneimittelgruppen zugeordnet, sind zwei Gruppen häufiger verordnet worden als antizipiert. Hierbei handelt es sich um die Antidementiva Donepezil, Galantamin, Rivastigmin und Memantin sowie um Temozolimid zur Behandlung von Glioblastomen. Die Tyrosinkinaseinhibitoren Sunitinib und Pazopanib zur Tumorbehandlung, Riluzol bei amyotropher Lateralsklerose und Carmustin-Implantate zur adjuvanten Behandlung von Glioblastomen werden seltener verordnet als erwartet.

Das britische Gesundheitsministerium hat einen Bericht zu Ausmaß und Ursachen internationaler Abweichungen in der Arzneimittelverwendung erstellen lassen, welcher die Verordnungsdichten von neuen Arzneimitteln in Großbritannien mit denen in anderen europäischen und nicht-europäischen Industrienationen, auch Deutschland, vergleicht (80). In Großbritannien ist der Verbrauch von Thrombolytika zur Behandlung des akuten Herzinfarktes, der Einsatz von Statinen und der Einsatz von Arzneimitteln zur Behandlung von akuter Atemnot im internationalen Vergleich hoch. Demgegenüber werden Arzneimittel zur Behandlung der Multiplen Sklerose und neuere Arzneimittel zur Tumorbehandlung im internationalen Vergleich deutlich seltener eingesetzt.

## 4      **Forschungsfragen**

1. Inwieweit unterscheiden sich die Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V und das Single Technology Appraisal des britischen National Institute for Health and Care Excellence als Health Technology Assessments für neu zugelassene Arzneimittel oder neu zugelassene Indikationen voneinander?
2. Wirken sich eventuelle methodische Unterschiede im Verfahren auf die konkrete Bewertung einzelner Arzneimittel aus?
3. Welchen Einfluss hat die Bewertung auf die Verfügbarkeit des Arzneimittels im jeweiligen Gesundheitssystem?
4. Spiegelt sich die Bewertung des Arzneimittels in der Verordnungsdichte des Arzneimittels wider?





## **5 Materialien und Methoden**

### **5.1 Gegenüberstellung der Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals des NICE**

Die Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V sowie das Single Technology Appraisal des National Institute for Health and Care Excellence werden anhand des Kriterienkatalogs der Publikation „Ensuring Value for Money in Health Care: The role of health technology assessment in the European Union“ des European Observatory on Health Systems and Policies gegenübergestellt (18). Einige Kriterien sind vom Autor hinzugefügt worden, diese sind durch Kursivdruck kenntlich gemacht. Zur Informationsfindung zum Zeitpunkt Januar 2015 werden für die Frühe Nutzenbewertung die Publikation „Allgemeine Methoden Version 4.1“ (46) des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 19.06.2014 (52), die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sowie das Sozialgesetzbuch V verwendet. Für die Single Technology Appraisals werden die Publikationen des NICE „Guide to the methods of technology appraisal 2013“ (67), „Guide to the process of technology appraisal“ (72) und „Guide to the technology appraisal and highly specialised technologies appeal process“ (73) herangezogen.

### **5.2 Vergleich der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals des NICE anhand einzelner Wirkstoffe**

Neu auf dem deutschen Markt zugelassene Wirkstoffe werden auf Grundlage der Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses zusammengetragen (81). Wirkstoffe, für die kein oder kein vollständiges Dossier zur Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V durch den pharmazeutischen Unternehmer eingereicht worden ist, sowie Wirkstoffe die aufgrund von erwarteter Geringfügigkeit der Ausgaben zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung von einer Dossierbewertung freigestellt wurde, werden nicht weiter betrachtet. Ebenso findet keine Betrachtung von Wirkstoffen zur Behandlung eines seltenen Leidens (sogenannte Orphan Drugs) statt. Für die verbleibenden Wirkstoffe mit abgeschlossener Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V bis zum 31.12.2012 wird nach entsprechenden Single Technology Appraisals des National Institute for Health and Care Excellence auf den Webseiten des NICE gesucht (82). Für elf Wirkstoffe liegen ebenfalls Single Technology Appraisals von NICE vor. Die Wirkstoffselektion ist in Tabelle 5.1 dargestellt.

Tabelle 5.1: Auswahl der Wirkstoffe für die individuelle Wirkstoffbetrachtung und die Verordnungssdatenanalyse

<b>bewerteter Wirkstoff</b>	<b>Datum Start des Verfahrens</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>	<b>Datum GBA- Beschluss</b>	<b>entsprechendes NICE Single Technology Appraisal vorhanden</b>	<b>für Individuelle Wirkstoff- betrachtung gewählt</b>	<b>für Verbrauchs- daten-analyse betrachtet</b>
<b>Ticagrelor</b>	01.01.2011		15.12.2011	ja	ja	ja
<b>Cabazitaxel</b>	15.04.2011		29.03.2012	ja	ja	ja
<b>Fingolimod</b>	15.04.2011		29.03.2012	ja	ja	ja
<b>Regadenoson</b>	15.04.2011	kein Dossier beim GBA eingereicht	29.03.2012			
<b>Eribulin</b>	01.05.2011		19.04.2012	ja	ja	ja
<b>Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum</b>	01.05.2011		19.04.2012	nein		
<b>Aliskiren/ Amlodipin</b>	15.05.2011		03.05.2012	nein		
<b>Retigabin</b>	15.05.2011		03.05.2012	ja	ja	ja
<b>Pitavastatin</b>	01.06.2011	kein Dossier beim GBA eingereicht	18.08.2011			
<b>Apixaban</b>	15.06.2011		07.06.2012	ja		ja
<b>Extrakt aus Cannabis Sativa</b>	01.07.2011		21.06.2012	nein		
<b>Dexmedetomidin</b>	13.07.2011	Geringfügigkeit	18.08.2011			
<b>Belatacept</b>	15.07.2011		05.07.2012	nein		
<b>Belimumab</b>	27.07.2011		02.08.2012	nein		
<b>Fampridin</b>	29.07.2011		02.08.2012	nein		
<b>Ipilimumab</b>	01.08.2011		02.08.2012	ja		ja
<b>Bromfenac</b>	01.08.2011	kein Dossier beim GBA eingereicht	19.01.2012			
<b>Boceprevir</b>	01.09.2011		01.03.2012	ja		ja
<b>Pirfenidon</b>	15.09.2011	Orphan Drug	15.03.2012			
<b>Abirateronacetat</b>	01.10.2011		29.03.2012	ja		ja

<b>Linagliptin</b>	01.10.2011		29.03.2012	nein	
<b>Telaprevir</b>	15.10.2011		29.03.2012	ja	ja
<b>Tafamidis Meglumin</b>	15.12.2011	Orphan Drug	07.06.2012		
<b>Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovir- disoproxil</b>	15.01.2012		05.07.2012	nein	
<b>Rilpivirin</b>	15.01.2012		05.07.2012	nein	
<b>Azilsartan Medoxomil</b>	15.01.2012	kein Dossier eingereicht	15.03.2012		
<b>Ceftarolinfosamil</b>	14.03.2012	Geringfügigkeit	03.05.2012		
<b>Vandetanib</b>	15.03.2012		06.09.2012	nein	
<b>Vemurafenib</b>	15.03.2012		06.09.2012	ja	ja
<b>Piperaquintetra- phosphat, Dihydroartemisinin</b>	21.03.2012	Geringfügigkeit	03.05.2012		
<b>Pasireotid</b>	15.06.2012	Orphan Drug	06.12.2012		
<b>Tegafur, Gimeracil, Oteracil</b>	01.07.2012	kein Dossier eingereicht	20.12.2012		
<b>Ivacaftor</b>	15.08.2012	Orphan Drug	07.02.2013		
<b>Linagliptin</b>	01.09.2012	erneute Zusatzbewertung	21.02.2013	nein	
<b>Ruxolitinib</b>	15.09.2012	Orphan Drug	07.03.2013		
<b>Perampanel</b>	15.09.2012		07.03.2013	nein	
<b>Aclidiniumbromid</b>	01.10.2012		21.03.2013	nein	
<b>Axitinib</b>	01.10.2012		21.03.2013	nein	
<b>Decitabin</b>	01.11.2012	Orphan Drug	02.05.2013		
<b>Crizotinib</b>	15.11.2012		02.05.2013	nein	
<b>Saxagliptin/Metformin</b>	15.11.2012		02.05.2013	nein	
<b>Pixantron</b>	01.12.2012		16.05.2013	nein	
<b>Brentuximab Vedotin</b>	01.12.2012	Orphan Drug	16.05.2013		
<b>Linagliptin</b>	01.12.2012	kein Dossier eingereicht	16.05.2013		
<b>Aflibercept</b>	15.12.2012		06.06.2013	nein	
<b>Dapagliflozin</b>	15.12.2012		06.06.2013	nein	

Für die ersten fünf Frühen Nutzenbewertungen nach §35a SGB V, für die ebenfalls Single Technology Appraisals des NICE vorhanden sind, wird ein detaillierter Vergleich der Health Technology Appraisals vorgenommen. Die Auswahl von fünf Wirkstoffen soll einerseits einen Einblick in den generellen Bewertungsprozess der beiden HTA-Verfahren ermöglichen und ist andererseits ein Kompromiss an die Handhabbarkeit dieser Dissertation. Hierbei finden die CONSORT-Kriterien (83) für die Bewertung der klinischen Evidenz sowie die CHEERS-Kriterien (84) für die gesundheitsökonomische Bewertung Anwendung. Es werden nach dem PICO-Ansatz (Patient-Intervention-Comparator-Outcome) die Patienten in der bewerteten Indikation des Arzneimittels und dem jeweils gewählten Komparator dargestellt. Auf die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte und den dabei verwendeten Studien in direkten oder indirekten Vergleichen wird eingegangen. Ebenso wird auf die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz und den Zielpopulationen für die jeweilige Indikation Bezug genommen. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der durch das NICE betrachteten Arzneimittel wird analog dem Verfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses für die jeweiligen Wirkstoffe vorgegangen. Zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten in Euro wird der an dem Tag des jeweiligen GBA-Beschlusses aktuelle Umrechnungskurs Pfund Sterling zu Euro zugrunde gelegt (85). Zur Ermittlung der kaufkraftbereinigten Jahrestherapiekosten wird von einer Kaufkraftparität von Deutschland zu Großbritannien von 1 zu 1,11 ausgegangen (aus International Monetary Fund-Daten, 86). Die kaufkraftbereinigten Lebenshaltungskosten sind in Großbritannien elf Prozent höher als in Deutschland.

Für die Bewertung wird jeweils auf die in Tabelle 5.2 dargestellten Dokumente innerhalb eines Vergleiches Bezug genommen.

*Tabelle 5.2: Für den Vergleich der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals des NICE herangezogene Dokumente*

<b>Betrachtete Dokumente</b>	<b>Betrachtete Dokumente</b>
<b>Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V</b>	<b>Single Technology Appraisal des NICE</b>
Nutzenbewertung IQWiG	Evidence Review Group Report
Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Module 1-4	Manufacturer's submission
Beschlusstext GBA	NICE technology appraisal guidance
Tragende Gründe zum Beschluss GBA	NICE costing template
Zusammenfassende Dokumentation GBA	NICE final scope
In der Nutzenbewertung verwendete Studien	Für den Evidence Review Report verwendete Studien

### **5.3 Verordnungsdatenanalyse von Daten der AOK Plus Bereich Sachsen und der Welsh Analytical Prescribing Support Unit**

Für die in Tabelle 5.1 dargestellten Arzneimittel, die sowohl eine abgeschlossene Frühe Nutzenbewertung bis zum 31.12.2012 als auch ein Single Technology Appraisal erfahren haben, werden die Verordnungsdichten der Arzneimittel in Sachsen beziehungsweise Wales ermittelt. Auch für die jeweiligen in der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V verwandten zweckmäßigen Vergleichstherapien werden die Verordnungsdichten in Sachsen und Wales ermittelt, soweit dies ausgehend von weiteren zugelassenen Indikationen oder Dosierungsvorgaben sinnvoll erscheint.

Für die Ermittlung der Verordnungsdichte in Sachsen werden Abrechnungsdaten der AOK Plus Bereich Sachsen verwendet. Die ambulanten Abrechnungsdaten von Arzneimitteln nach §300 SGB V werden für die betrachteten Wirkstoffe, über den jeweiligen ATC-Code klassifiziert, angefordert. Die Arzneimittelverbräuche werden vom 01.01.2010 (ein Jahr vor Inkrafttreten des AMNOG) bis zum 31.12.2013 quartalsweise mengenbezogen erfasst. Ebenso wird die Zahl der sächsischen Versicherten der AOK Plus monatsweise vom 01.01.2010 bis 31.12.2013 abgefragt und quartalsweise gemittelt verwendet. Über die Auswertung der Packungsgrößen und abgegebenen Packungen sind die Gesamtabgabemengen des betrachteten Arzneimittels ermittelbar und werden als definierte Tagesdosen (defined daily doses- DDD) dargestellt. Als definierte Tagesdosis bezeichnet man die Dosis eines Medikamentes, welche im Durchschnitt pro Tag verordnet wird. Die definierten Tagesdosen des Deutschen Institutes für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) finden in dieser Arbeit Anwendung (87). Durch die Abfrage der Arzneimittelverbräuche, die Ermittlung der verordneten DDDs und der Anzahl von Versicherten kann die Angabe DDDs/ 1000 Versicherten für die betrachteten Arzneimittel quartalsweise vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2013 für den ambulanten Sektor in Deutschland gemacht werden. Für den stationären Bereich erfolgt eine Arzneimittelabrechnung nur im Falle von Zusatzentgelten oder Vertragsregelungen zu Neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden. Bei den elf betrachteten Wirkstoffen handelt es sich in keinen Fall um ein zusatzentgeltfähiges Arzneimittel. Bei fünf Wirkstoffen existieren Vertragsregelungen zur Abrechnung als Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (88). Diese Wirkstoffe werden in analoger Weise auch für den stationären Bereich betrachtet.

Für die Ermittlung der Verordnungsdichte in Wales werden Daten der Welsh Analytical Prescribing Unit verwendet. Die ambulanten Abrechnungsdaten aus FP10-Rezepten werden angefordert. Die Verbräuche werden vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2013 erfasst. Ebenso wird die Zahl der in Wales lebenden Personen (und damit der dem NHS Wales zugehörige Personenkreis) vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2013 auf jährlicher Basis angefordert (89–92). Die Bevölkerungszahlen von Wales sind nicht quartalsweise bezogen verfügbar. Durch die

Abfrage der Arzneimittelverbräuche, die daraus erfolgte Berechnung der verordneten DDDs und der Anzahl in Wales lebenden Personen kann die Angabe der Anzahl DDDs/ 1000 Personen für die betrachteten Arzneimittel quartalsweise vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2013 für den ambulanten Sektor in Wales gemacht werden. Für den stationären Sektor liegen Abrechnungsdaten vor. Mit diesen wird analog zu den ambulanten Daten aus Wales verfahren.

Über die Angaben DDDs/1000 Versicherte, die eine Verordnungsdichte darstellen, können die Arzneimittelverbräuche von sächsischen Versicherten der AOK Plus sowie von Versicherten des walisischen Gesundheitssystems vergleichend gegenüber gestellt werden.

Zusätzlich werden die in den Frühen Nutzenbewertungen sowie in den Single Technology Appraisals angenommen Inzidenzen, Prävalenzen und Zielpopulationen aufgezeigt. Aus diesen Angaben lässt sich eine theoretisch zu erwartende Verordnungsdichte für das jeweilige Arzneimittel ableiten. Die tatsächliche und theoretische Verordnungsdichte werden zueinander ins Verhältnis gesetzt und zeigen damit den Anteil der versorgten Zielpopulation auf.

## **6 Ergebnisse**

### **6.1 Gegenüberstellung der Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisal des NICE**

Die Gegenüberstellung der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals erfolgt in Tabelle 6.1. Einige Zeilen sind zusätzlich zu den Kategorien des Berichtes „Ensuring Value for Money in Health Care“ (18) des European Observatory on Health Systems and Policies ergänzend vom Autor eingefügt worden, um weitere Aspekte der Health Technology Assessments darstellen zu können und sind durch Kursivdruck entsprechend gekennzeichnet.

*Tabelle 6.1: Gegenüberstellung der Allgemeinen Prozesse und Methoden der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals des National Institute for Health and Care Excellence*

<b>Zeile</b>	<b>Kriterium</b>	<b>Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V (FNB)</b>	<b>Single Technology Appraisal des NICE (STA)</b>
<b>HTA Leitung und Organisation</b>			
<b>1</b>	<b>Beteiligte am HTA-Prozess</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bundesministerium für Gesundheit</li> <li>• Gemeinsamer Bundesausschuss</li> <li>• Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschuss</li> <li>• Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</li> <li>• externe Sachverständige</li> <li>• Patientenvertreter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesundheitsministerium</li> <li>• Centre for Health Technology Evaluation des NICE</li> <li>• Externes akademisches Institut (Evidence Review Group)</li> <li>• Bewertungskomitee des NICE (Appraisal Committee)</li> <li>• Sachverständige (Consultees)</li> <li>• weitere Interessenvertreter (Commentators)</li> </ul>
<b>2</b>	<b>Verantwortliche Funktionseinheit für Priorisierung und Entscheidungsfindung bei HTAs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Priorisierung, Betrachtung aller neu zugelassenen Arzneimittel beziehungsweise neu zugelassene Indikationen (mit definierten Ausnahmen)</li> <li>• Entscheidungsfindung: Gemeinsamer Bundesausschuss</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Priorisierung: Gesundheitsministerium</li> <li>• Entscheidungsfindung: NICE</li> </ul>
<b>3</b>	<b>Verantwortliche Funktionseinheit für Auswahl von übergeordneten HTA-Themengebieten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bundesministerium für Gesundheit</li> <li>• Gemeinsamer Bundesausschuss</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesundheitsministerium</li> </ul>
<b>4</b>	<b>Themengebiet</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neu zugelassene Arzneimittel oder neu zugelassene Indikationen bereits zugelassener Arzneimittel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neu zugelassene Arzneimittel oder neu zugelassene Indikationen bereits zugelassener Arzneimittel</li> </ul>



<b>5 Vergütungsregelungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arzneimittel ohne Zusatznutzen: Einordnung in Festbetragsgruppe durch Gemeinsamen Bundesausschuss nach §35 Abs. 1 SGB V oder falls keine Einordnung zu Festbetragsgruppe möglich, dann Erstattungspreis nach §130b SGB V verhandelt, jedoch nicht höher als Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie</li> <li>• Arzneimittel mit Zusatznutzen: Rabattverhandlungen nach §130b SGB V zwischen pharmazeutischen Unternehmer und Spitzenverband Bund der Krankenkassen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• von Gesundheitsministerium und Association of the British Pharmaceutical Industry durch das Pharmaceutical Price Regulation Scheme geregelt</li> <li>• im Falle von Patient Access Schemes auch Patient Access Scheme Liaison Unit des NICE</li> </ul>
<b>6 Stakeholderbeteiligung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ein klinischer Experte auf Basis eines Fragenkataloges vor Durchführung der FNB (46, S. 26)</li> <li>• Patientenvertreter auf Basis eines Fragenkataloges vor Durchführung der FNB (93)</li> <li>• nach Veröffentlichung FNB schriftliche Stellungnahme innerhalb von drei Wochen möglich von Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis, Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer, Bundesvertretung der Apotheker und Dachverbände der Ärztesellschaften der Therapierichtung auf Bundesebene (5. Kapitel §19 Verfo GBA)</li> <li>• mündliche Stellungnahme möglich für oben genannte Organisationen, wenn schriftliche Stellungnahme abgegeben wurde, Teilnahme von maximal zwei Vertretern je Organisation (5. Kapitel §19 Verfo GBA)</li> </ul>	<p>mit Anwesenheit während des Appraisal Committee Meeting:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Experten (im Regelfall zwei)</li> <li>• Patientenvertreter (im Regelfall zwei)</li> <li>• Vertreter zweier zufällig ausgewählter regionaler Gesundheitsgebiete (Primary Care Trusts)</li> <li>• zwei Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers</li> </ul> <p>andere Formen der Stakeholderbeteiligung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beteiligung von Patientenvertretern, klinischen Experten, andere pharmazeutische Unternehmer während der Themenfindung und Kommentierung des Appraisalprozesses ohne Anfechtungsmöglichkeit</li> </ul>
<b>7 Internationale Zusammenarbeit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht einschätzbar für Frühe Nutzenbewertung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht einschätzbar für Single Technology Appraisal</li> </ul>

<b>HTA Themenwahl und Design der Bewertung</b>		
<b>8</b>	<b>Verantwortliche Funktionseinheit zur Themenfindung des durchzuführenden HTA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemeinsamer Bundesausschuss</li> <li>• Centre for Health Technology Evaluation des NICE</li> <li>• formale Beauftragung durch das Gesundheitsministerium zur Durchführung des HTA</li> </ul>
<b>9</b>	<b>Durchführung des Assessments innerhalb des HTA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IQWiG (im Regelfall)</li> <li>• Evidence Review Group</li> </ul>
<b>10</b>	<b>Durchführung des Appraisals innerhalb des HTA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemeinsamer Bundesausschuss</li> <li>• NICE</li> </ul>
<b>11</b>	<b>Decision-Making innerhalb des HTA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemeinsamer Bundesausschuss</li> <li>• NICE</li> </ul>
<b>12</b>	<b>Kriterien für Themenfindung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V wird durchgeführt bei erstattungsfähigen Arzneimitteln, die ab 01.01.2011 erstmals in Verkehr gebracht worden sind bzw. bei neuen Anwendungsgebieten bei seit 01.01.2011 in den Verkehr gebrachten Arzneimitteln</li> <li>• ausgenommen Arzneimittel für seltene Leiden, deren Zusatznutzen als belegt gilt, solange Jahresumsatz inklusive Mehrwertsteuer unter 50 Millionen Euro (5. Kapitel §12 VerfO GBA), das Ausmaß des Zusatznutzen ist festzustellen</li> <li>• auf Antrag ist pharmazeutischer Unternehmer von Dossiereinreichung freizustellen, wenn nur geringfügige Ausgaben für die gesetzlichen Krankenkassen zu erwarten sind (Jahresumsatz weniger als eine Million Euro inklusive Mehrwertsteuer) (5. Kapitel §15 VerfO GBA)</li> <li>• gesundheitlicher Nutzen der Technologie</li> <li>• möglicher Einfluss der Technologie auf gesundheitspolitische Entscheidungen</li> <li>• Einfluss auf die Ressourcen des NHS</li> <li>• unzulässige Unterschiede der Anwendung der Technologie</li> <li>• mögliche signifikante Kontroversen über Interpretation oder Signifikanz der vorhandenen klinischen oder gesundheitsökonomischen Evidenz</li> </ul>

<b>13 Kriterien für die Bewertung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutzenbewertung anhand der Standards der evidenzbasierten Medizin</li> <li>• Dossievorlage vom pharmazeutischen Unternehmer zu verwenden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinischer Nutzen und Kosten nach Maßgaben des Referenzfalles</li> <li>• Grad der Klinischen Beeinträchtigung der betrachteten Patientenpopulation</li> <li>• Anweisungen des Innenministers</li> <li>• Langzeitnutzen für das NHS</li> <li>• soziale Wertvorstellungen, nach dem Dokument „Soziale Wertvorstellungen: Prinzipien für die Entwicklung von NICE-Empfehlungen“ (65) mitentwickelt vom Citizen Council (Bürgerrat, zusammengesetzt aus Freiwilligen der Bevölkerung)</li> </ul>
<b>14 Kriterien öffentlich verfügbar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja</li> <li>• Allgemeine Methoden, Version 4.1 (46)</li> <li>• Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 19.06.2014 (52)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja</li> <li>• Guide to the methods of technology appraisal 2013 (67)</li> <li>• Guide to the process of technology appraisal (72)</li> <li>• Guide to the technology appraisal and highly specialised technologies appeal process (73)</li> </ul>
<b>15 Perspektive der Betrachtung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesetzliche Krankenversicherung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NHS und Sozialversicherungsträger (personal social service)</li> </ul>
<b>16 Zeitrahmen für die Bewertung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 Monate nach Dossiereinreichung des pharmazeutischen Unternehmers bis zum Abschluss der Dossierbewertung durch das IQWiG</li> <li>• weitere 3 Monate bis zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Zusatznutzen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 34 Wochen ab Anforderung der Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (ohne Anfechtung), genaue Fragestellung des HTA mindestens 8 Wochen vor Unterlagenanforderung verfügbar</li> </ul>

### **Anforderungen an die Evidenz und Bewertungsmethoden**

- |   |  |  |
|---|--|--|
| <p><b>17 Vom pharmazeutischen Unternehmer einzureichende Unterlagen</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dossier des pharmazeutischen Unternehmers in fünf Modulen, von denen vier veröffentlicht werden, nach Dossievorlagen des Gemeinsamen Bundesausschuss (5. Kapitel §9 VerFO GBA)</li> <li>• zugelassene Anwendungsgebiete</li> <li>• medizinischer Nutzen</li> <li>• medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</li> <li>• Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht</li> <li>• Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</li> <li>• Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einzureichende Unterlagen müssen veröffentlichter Vorlage folgen:</li> <li>• Behandlungsziele und Indikationen der Health Technology</li> <li>• Übersicht über momentane Behandlungsoptionen und Einordnung der neuen Health Technology im Bezug dazu</li> <li>• Zusammenstellung der verfügbaren klinischen Evidenz, aller bekannten klinischen Studien, Versorgungsstudien und Registerdaten inklusive unveröffentlichter Daten, mit der kritischen Bewertung und Zusammenfassung der Daten</li> <li>• Übersicht über relevante Kosten und deren Erhebungsquellen, die in der gesundheitsökonomischen Betrachtung verwendet werden sollen</li> <li>• Kosten-Effektivitätsbewertung anhand des Referenzfalles unter Bezugnahme auf die klinische Evidenz</li> <li>• Analyse des Budget Impact auf das NHS, inklusive Behandlungsraten, Gesundheitsgewinn der Gesamtpopulation, Ressourceneinfluss und Gesamtkosten</li> <li>• Daten-Appendix</li> <li>• Appendix mit der ausgeschlossenen Evidenz sowie Begründungen für den Ausschluss</li> <li>• ausführbare elektronische Version des für die Kosten-Effektivität-Modellierungen verwendeten Modells</li> </ul> |
|---|--|--|

<b>18</b> <i>Verwendung nicht vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichter Unterlagen</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Dokumente der Zulassungsbehörden, die dem pharmazeutischen Unternehmer zu dem für die Einreichung maßgeblichen Zeitpunkt noch nicht vorgelegen haben, sind zu berücksichtigen, sofern sich dadurch die Nutzenbewertung nicht verzögert.“ (5. Kapitel §11(1) VerFO GBA)</li> <li>• formale Prüfung auf Vollständigkeit der Unterlagen durch den GBA, inhaltliche Prüfung unberührt (5. Kapitel §11(2) VerFO GBA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NICE und Externes akademisches Institut prüfen Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers auf Vollständigkeit, falls unvollständig, Kontakt des pharmazeutischen Unternehmers zur Klärung, eventuell auch persönliches Gespräch oder Anforderung zusätzlicher Analysen</li> </ul>
<b>19</b> <b>Systematische Literaturrecherche, Ergebnisdarstellung systematische Literaturrecherche und Ergebnisdarstellung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisbericht der Zulassungsstudien, einschließlich der Studienprotokolle und der Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde</li> <li>• alle der Zulassungsbehörde eingereichten Studien</li> <li>• alle Ergebnisse, Studienprotokolle und Berichte für das Arzneimittel bei dem der Unternehmer Sponsor war</li> <li>• Studien Dritter</li> <li>• bibliografische Literaturrecherche mindestens in MEDLINE und EMBASE, sowie in Cochrane Datenbank und Cochrane Central Register of Controlled Trials</li> <li>• Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern, mindestens in clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, Klinische Prüfungen PharmNETBund, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</li> <li>• Ergebnisse mehrerer Studien als Meta-Analyse darzustellen, wenn methodisch zulässig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenstellung der verfügbaren klinischen Evidenz, aller bekannten klinischen Studien, Versorgungsstudien und Registerdaten inklusive unveröffentlichter Daten, mit der kritischen Bewertung und Zusammenfassung der Daten</li> <li>• Erstellung einer Meta-Analyse ist zulässig</li> <li>• Appendix mit der ausgeschlossenen Evidenz sowie Begründungen für den Ausschluss</li> </ul>

<b>20 Verwendung von unveröffentlichter Literatur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Eine Studie soll nicht allein deshalb ausgeschlossen werden, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt.“ (Modul 4, Punkt 4.2.2)</li> <li>• Studienbewertung anhand von Ergebnisberichten der Studienregister möglich, Kongressabstracts in der Regel nicht für Studienbewertung ausreichend</li> <li>• pharmazeutischer Unternehmer kennzeichnet Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse</li> <li>• Studienmethodik und Studienergebnisse dürfen nicht als Betriebs- oder Geschäftsgeheimnis gekennzeichnet sein (5. Kapitel §9 (3) VerFO GBA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gewünscht, dass unveröffentlichte Literatur identifiziert und eingereicht wird</li> <li>• im Ausnahmefall kann diese Literatur als vertraulich eingestuft eingereicht werden, die vertraulichen Abschnitte sind auf ein absolutes Minimum zu beschränken und NICE muss die Existenz von vertraulichen Daten bestätigen dürfen</li> </ul>
<b>21 Bevorzugter Studientyp Klinische Wirksamkeit/ Anforderungen an die Evidenz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinische Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin</li> <li>• beste verfügbare Evidenz</li> <li>• Begründungen, wenn keine randomized controlled trials (Evidenzstufe I) verwendet werden</li> <li>• insbesondere direkte Vergleiche</li> <li>• indirekte Vergleiche bei fehlenden direkten Vergleichen zulässig</li> <li>• nicht adjustierte indirekte Vergleiche nicht valide</li> <li>• Aussagen zur Ergebnissicherheit: Aussagesicherheiten Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bevorzugt: Experimentelle Studien mit hoher interner und externer Validität</li> <li>• höchste interne Validität: randomized controlled trials</li> <li>• direkter Vergleich (head to head trials) bevorzugt</li> <li>• indirekte Vergleiche (mixed treatment comparison) möglich, auch unter Zuhilfenahme nicht ursächlich zu betrachtender Komparatoren</li> <li>• kein Vergleich einzelner Studienarme unterschiedlicher Studien miteinander, höchstens unter der Evidenz-Einstufung als Daten aus Beobachtungsstudien</li> <li>• Problematik der externen Validität der randomized controlled trials, daher auch nicht-randomisierte Studien guter Qualität, bevorzugt in Zusammenschau mit randomized controlled trials</li> <li>• aktuelle und gut durchgeführte systematische Reviews sollten betrachtet werden</li> <li>• beste verfügbare Evidenz unter Benennung der Limitationen und ihrer möglichen Überwindung sowie der Einfluss der Limitationen auf die Unsicherheit</li> </ul>

<b>22 Sicherheit des betrachteten Arzneimittels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden im Rahmen der Schaden-Nutzen-Analyse betrachtet</li> <li>• Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatzes des Arzneimittels in Modul 3 abgefragt</li> <li>• Risk Management Plan abgefragt in Modul 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• unerwünschte Arzneimittelwirkungen sollten in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgebildet sein</li> <li>• unerwünschte Arzneimittelwirkungen sollten in den Stellungnahmen der Patientenvertreter und Klinischen Experten adressiert sein</li> </ul>
<b>23 Bevorzugter/ geforderter Studientyp gesundheits-ökonomischer Studien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht relevant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kosten-Nutzwert-Analyse</li> </ul>
<b>24 Verfügbare Methodenpapiere für HTA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja</li> <li>• Allgemeine Methoden, Version 4.1 (46)</li> <li>• Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 19.06.2014 (52)</li> <li>• Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung der Gemeinsamen Bundesausschusses vom 19.06.2014</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja</li> <li>• Guide to the methods of technology appraisal 2013 (67)</li> <li>• Guide to the processes of technology appraisal (72)</li> </ul>
<b>25 Wahl des Komparators</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, ...“ (5. Kapitel §6 VerFO GBA)</li> <li>• zweckmäßige Vergleichstherapie muss Zulassung im Anwendungsgebiet haben</li> <li>• als Vergleichstherapie sind bevorzugt Therapien mit bereits festgestelltem Zusatznutzen einzusetzen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• übliche Therapien innerhalb des NHS, inklusive der best practice Therapie, auch außerhalb ihrer Zulassung</li> </ul>

<b>26 Anforderungen an die Ergebnisparameter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisparameter zur Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte, zumeist Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit evaluierten Instrumenten</li> <li>• valide Surrogatparameter können berücksichtigt werden</li> <li>• nach §2 Abs. 3 AMNutzenV Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisparameter mit klinischer Relevanz, zumeist Mortalität und Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL) mit der Möglichkeit einer Darstellung in qualitätsbezogenen Lebensjahren (QALY)</li> <li>• QALY möglichst mittels EQ-5D erhoben</li> </ul>
<b>27 Subgruppenanalyse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subgruppenbetrachtungen zulässig</li> <li>• Betrachtung von Subgruppen beispielsweise anhand des Geschlecht, Alters, Krankheitsschwere und - stadium, Zentrums- und Ländereffekte möglich</li> <li>• weitere Subgruppenbetrachtungen sind, wenn begründet und sinnvoll, möglich</li> <li>• Kennzeichnung und Darstellung von a priori festgelegten Subgruppen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sollten im Rahmen des Referenzfalles betrachtet werden</li> <li>• klare Charakterisierung der Subgruppen bevorzugt anhand bereits bekannter differenzierender klinischer Wirksamkeit und Kosten-Effektivität, Wirkmechanismen, sozialer Charakteristiken oder anderer berechtigter Faktoren</li> <li>• Subgruppen möglichst schon im Prozess der Themenfindung (Scoping) definiert</li> <li>• Empfehlungen zur Anwendungen einer Health Technology in Subgruppen der Bevölkerung ist nur bei klarer Evidenz, dass die Merkmale der Subgruppe die klinische Wirksamkeit und/ oder Kosten-Effektivität beeinflussen, zulässig</li> </ul>



<b>28 Betrachtete Kosten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• direkte Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie basierend auf Apothekenabgabepreisen und der Krankenkasse tatsächlich entstehender Kosten (unter Berücksichtigung der abzuziehenden Rabatte nach §130 und §130a SGB V und eventueller Unterschiede der Inanspruchnahme von ärztlichen oder sonstigen Leistungen)</li> <li>• zumeist Darstellung als Jahrestherapiekosten, wenn nicht maximale Anwendungsdauer in Fachinformation definiert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• der Perspektive entsprechend (NHS) und falls relevant die Sozialversicherungsträger (personal social service) ebenfalls betrachtend</li> <li>• disaggregiert, unter Angabe des Einschlusses oder des Ausschlusses der Mehrwertsteuer,</li> <li>• basierend auf öffentlich zugänglichen Daten</li> <li>• unter besonderen Umständen können weitere Kosten betrachtet werden, aber nicht in der inkrementellen Kostenanalyse</li> <li>• Kosten für die Patienten können betrachtet werden, wenn sie durch das NHS oder durch Sozialversicherungsträger ersetzt werden müssen</li> <li>• keine Betrachtung von Produktivitätsverlusten und durch den Patienten selbst zu tragende Kosten</li> </ul>
<b>29 Inkrementelle Kostenanalyse gefordert</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nein</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja</li> </ul>
<b>30 Budget Impact Analyse gefordert</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja</li> <li>• Modul 3, Abschnitt 3.3.5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja</li> </ul>
<b>31 Zeithorizont</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ein Jahr, sofern keine andere Behandlungsdauer in der Fachinformation definiert ist</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ausreichend lang, um die Unterschiede in den Health Technologies darzustellen, lebenslanger Horizont bei Unterschieden in der Mortalität zwischen den Health Technologies</li> </ul>

<b>32 Belange der Gerechtigkeit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht adressiert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „a QALY is a QALY is a QALY“,</li> <li>• ein zusätzliches gesundheitsbezogenes Lebensjahr hat das selbe Gewicht unabhängig von anderen Charakteristiken desjenigen, der es gewinnt</li> <li>• keine Rolle spielen der sozio-ökonomische Status des Individuums oder der Gesundheitszustand vor oder nach der Intervention</li> <li>• das Bewertungskomitee bedenkt inwieweit seine Urteile Einfluss auf die Verteilungsgerechtigkeit und die gesetzlichen Vorgaben in Bezug zu Menschenrechten, Diskriminierung und Gleichberechtigung haben, u.a. in Bezug auf Alter, Geschlecht, sexuelle Orientierung, Einkommen, soziale Herkunft, Ethnizität und Behinderung</li> </ul>
<b>33 Diskontierung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht relevant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diskontierungsrate 3,5% per annum für Kosten und Nutzen</li> </ul>
<b>34 Modellierungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht relevant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beachtung der akzeptierten Richtlinien für Modellierungen</li> <li>• Rechtfertigung der gemachten strukturellen Annahmen</li> <li>• Dokumentation und Rechtfertigung der verwendeten Daten</li> <li>• Schätzungen der Behandlungseffekte sollen auf klinischen Daten von systematischen Übersichtsarbeiten beruhen</li> <li>• Extrapolationen müssen transparent dargestellt und gerechtfertigt sein</li> <li>• Qualitätssicherungsmethoden für das Modell müssen dargestellt werden, sowie die Modellvalidierung und deren Ergebnis</li> <li>• bei der Möglichkeit von weiteren plausiblen Annahmen sind Sensitivitätsanalysen durchzuführen</li> </ul>

<b>35 Sensitivitätsanalysen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivitätsanalysen der methodischen Faktoren auf klinischer Studienebene (Modul 4, Punkt 4.2.5.4)</li> <li>• Betrachtung der Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf klinischer Studienebene (endpunktübergreifend) und auf Endpunktebene (Modul 4, Punkt 4.3.1.2.2. und Anlage 4.F)</li> <li>• Betrachtung der Unsicherheit der Kosten durch Angabe von Spannen bei den Kostenbetrachtungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adressierung von struktureller Unsicherheit der Modellierungen</li> <li>• Adressierung der Unsicherheit von Datenquellen</li> <li>• probabilistische Sensitivitätsanalyse der Parameterwerte, ihrer Präzision, möglicher Streuung und Korrelation</li> <li>• univariante und best case/ worst case Szenarien</li> </ul>
<b>36 Schwellenwert für Kosteneffektivität oder Schwellenwert für Zahlungsbereitschaft</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht relevant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kein präziser Schwellenwert,</li> <li>• aber ein ICER unterhalb von £20.000/ QALY bedarf bei Nicht-Akzeptanz für den Einsatz innerhalb des NHS einer Begründung</li> <li>• ICER über £20.000/ QALY ziehen den Grad der Unsicherheit und den Innovationsgrad der Health Technology mit in Betracht</li> <li>• ICER über £30.000/ QALY benötigen der Begründung für einen Einsatz innerhalb des NHS</li> </ul>
<b>37 Umgang mit fehlenden Daten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht adressiert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifizierung von weiteren Forschungsfragen</li> </ul>
<b>38 Unterstützung für pharmazeutischen Unternehmer verfügbar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemeinsamer Bundesausschuss berät pharmazeutischen Unternehmer auf Antrag zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja</li> <li>• pharmazeutischer Unternehmer im Scoping Prozess involviert und Möglichkeit des persönlichen Gesprächs nach unvollständiger oder nicht der Themenfindung entsprechender Dateneinreichung vor Beginn des eigentlichen Appraisal Prozesses, falls nicht durch andere Maßnahmen zu lösen</li> </ul>

### **HTA Verbreitung und Implementierung**

<b>39 Verbreitungskanäle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• online auf den Internetseiten des IQWiG und des Gemeinsamen Bundesausschusses</li> <li>• Newsletter des IQWiG und beispielsweise Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Print und online für das Single Technology Appraisal</li> <li>• Newsletter</li> <li>• Kostenberechnungshilfen und Implementierungshilfen für die regionalen Gesundheitsinstitutionen</li> </ul>
<b>40 HTA verwendet für</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• für Erstattungsbeitragsverhandlungen nach §130b SGB V zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und der Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen sofern keine Zuordnung in eine Festbeitragsgruppe bei Arzneimitteln ohne festgestellten Zusatznutzen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entscheidung für den Einsatz des Arzneimittels innerhalb des NHS im Routineeinsatz, für den Einsatz bei spezifizierten Subgruppen, für den Einsatz zu Forschungszwecken oder zur Entscheidung gegen den Einsatz innerhalb des NHS</li> </ul>
<b>41 Betrachtete Evidenz für die Entscheidungsfindung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</li> <li>• Dossierbewertung des IQWiG</li> <li>• schriftliche Stellungnahmeverfahren der Sachverständigen aus medizinischer und pharmazeutischer Wissenschaft und Praxis, der Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer und des pharmazeutischen Unternehmers</li> <li>• Schriftliche Stellungnahmen der Dachverbände der Ärzteschaft und der Berufsvertretungen der Apotheker</li> <li>• Möglichkeit der mündlichen Stellungnahme durch jeweils maximal zwei Vertreter der oben genannten Interessengruppen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers</li> <li>• Bericht des externen akademischen Institutes</li> <li>• Schriftliche Stellungnahme der Klinischen Experten und der Patientenvertreter</li> <li>• Schriftliche Stellungnahme der Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers</li> <li>• sowie deren mündliche Stellungnahmen während des Entscheidungsprozesses</li> </ul>
<b>42 Hemmnisse für Implementierung benannt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nein</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Betrachtung der nötigen Ressourcen zur Implementierung (Personal, Ausbildung, Infrastruktur)</li> <li>• Änderung der derzeitigen klinischen Praxis</li> </ul>
<b>43 Formale Prozesse zur Einflussmessung vorhanden</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nein</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja</li> <li>• online-Datenbank: Measuring the use of NICE-Guidance online verfügbar (95)</li> </ul>

<b>44 Prozess für Beantragung Re-Evaluierung oder Anfechtung durch pharmazeutischen Unternehmer vorhanden</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kommt es weder in den Erstattungsbetragsverhandlungen zwischen dem pharmazeutische Unternehmer und dem Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenkassen noch nach Anrufung der Schiedsstelle zu einer Einigung über einen Erstattungsbetrag, so kann der pharmazeutischen Unternehmer auf seine Kosten eine Kosten-Nutzen-Bewertung des Arzneimittels beim GBA beantragen (5. Kapitel §23 VerfO GBA)</li> <li>• frühestens ein Jahr nach der Frühen Nutzenbewertung kann der pharmazeutische Unternehmer erneut eine Nutzenbewertung beantragen, wenn er die Erforderlichkeit wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nachweist (Abs. 5 §35a, SGB V)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja</li> <li>• Anfechtung innerhalb von 15 Arbeitstagen aufgrund von Vernachlässigung von Gerechtigkeitsaspekten, Übertretung der Zuständigkeit oder Nichtbetrachtung eingereichter Evidenz</li> <li>• Einreichung neuer Evidenz nicht zulässig</li> </ul>
<b>45 Stakeholderbeteiligung verwendet für Ergebnisfindung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja</li> <li>• schriftliche Stellungnahmeverfahren der Sachverständigen aus medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis, der Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer und des pharmazeutischen Unternehmers</li> <li>• schriftliche Stellungnahmen der Dachverbände der Ärzteschaft und der Berufsvertretungen der Apotheker</li> <li>• Möglichkeit der mündlichen Stellungnahme durch jeweils maximal zwei Vertreter der oben genannten Interessengruppen (5.Kapitel §19 VerfO GBA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja</li> <li>• schriftliche Stellungnahme der klinischen Experten und der Patientenvertreter</li> <li>• schriftliche Stellungnahme der Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers</li> <li>• sowie deren mündliche Stellungnahmen während des Entscheidungsprozesses</li> </ul>

<b>46 Transparenz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Methodenpapier öffentlich zugänglich</li> <li>• Verfahrensordnung GBA öffentlich zugänglich</li> <li>• Dossier Modul 1-4 des pharmazeutischen Unternehmers öffentlich</li> <li>• Nutzenbewertung öffentlich</li> <li>• Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss öffentlich</li> <li>• Dokument „Tragende Gründe zum Beschluss“ öffentlich</li> <li>• Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“ öffentlich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Methodenpapiere öffentlich verfügbar</li> <li>• Projektteam und Zeitplan öffentlich</li> <li>• Sachverständige und Interessenvertreter öffentlich</li> <li>• externes akademisches Institut öffentlich</li> <li>• Final Scope öffentlich</li> <li>• Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers öffentlich</li> <li>• Bericht des externen akademischen Institutes öffentlich</li> <li>• Schriftliche Stellungnahmen der Klinischen Experten, der Patientenvertreter, der Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers öffentlich</li> <li>• Appraisal Consultation document öffentlich</li> <li>• Final Appraisal Determination document öffentlich</li> <li>• Technology Appraisal öffentlich</li> </ul>
<b>47 Patienteninformation zur Entscheidung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja</li> <li>• unter <a href="http://www.gesundheitsinformation.de">www.gesundheitsinformation.de</a>, dort Suche nach Wirkstoff oder Handelsname möglich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja</li> <li>• Information to the Public unter dem jeweiligen Arzneimittel</li> </ul>

## 6.2 Ticagrelor

### 6.2.1 Kurzvorstellung Ticagrelor

Ticagrelor ist unter dem Handelsnamen Brilique® für die Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom in Ko-Medikation mit Acetylsalicylsäure (ASS) sowohl in Deutschland als auch in Großbritannien zugelassen (96, 97). Das akute Koronarsyndrom umfasst die instabile Angina pectoris (IA), den Nicht-ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt (NSTEMI) und den ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt (STEMI). Ticagrelor ist bei STEMI indiziert sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde. Bei Ticagrelor handelt es sich um einen Thrombozytenaggregationshemmer, spezifisch um einen selektiven ADP-Rezeptor-Antagonist, der nach einer Aufsättigungsdosis von 180mg im Regelfall in einer Dosis von zweimal täglich 90 mg für bis zu zwölf Monate eingenommen wird. Die häufigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen Nasenbluten, gastrointestinale Blutungen, subkutane Blutungen und Blutungen an der Eingriffsstelle sind mit dem, durch den Wirkmechanismus bedingten, erhöhten Blutungsrisiko assoziiert (96).

### 6.2.2 Dossierbewertung des IQWiG

In die Dossierbewertung geht das vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichte Dossier vom Juli 2011 ein (98–101). Das IQWiG konnte keine weiteren Studien identifizieren, die über die eingereichten Studien des pharmazeutischen Unternehmers hinausgingen (48).

#### Untersuchte Population, Indikationen, Komparatoren

Ticagrelor in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) wird für Erwachsene für die Indikationen

- A** Patienten mit instabiler Angina pectoris (IA) oder Nicht-ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI)
- B** Patienten mit medikamentös behandelten ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt (STEMI)
- C** Patienten mit ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt (STEMI), welche eine perkutane Koronarintervention (PCI) erhielten
- D** Patienten mit ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt (STEMI), welche eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) erhielten

bewertet. Es werden alle in Deutschland zugelassen Indikationsgebiete abgedeckt (96).

Aufgrund der unterschiedlichen Zulassungsstatus der anderen in diesen Indikationsgebieten relevanten Thrombozytenaggregationshemmer ASS, Clopidogrel (z.B. Plavix®) und Prasugrel (Efient®) unterscheiden sich die durch das GBA festgelegten Vergleichstherapien (102, S. 32ff) für die oben genannten Patientensubgruppen des akuten Koronarsyndroms. Dies ist übersichtsartig in Tabelle 6.2 dargestellt. So ist Clopidogrel in Kombination mit ASS zugelassen für Patienten mit instabiler Angina pectoris (entspricht Gruppe A) und in Kombination mit ASS für Patienten mit medikamentös behandelten STEMI (entspricht Gruppe B). Clopidogrel wird für diese Gruppen als Vergleichstherapie in Kombination mit ASS herangezogen (103). Prasugrel ist zugelassen in Kombination mit ASS für Patienten mit akuten Koronarsyndrom (umfasst instabile Angina pectoris, NSTEMI und STEMI), die eine primäre oder verzögerte perkutane Koronarintervention (PCI) erhielten (104). Als Vergleichstherapie wird Prasugrel für die Gruppe C festgelegt, die jedoch nur STEMI-Patienten umfasst, die eine perkutane Koronarintervention (PCI) erhielten, und nicht ebenso Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder NSTEMI-Patienten. Da weder Clopidogrel noch Prasugrel für die Gruppe D Patienten mit ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt (STEMI), welche eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) erhielten, zugelassen sind, ist hier ASS-Monotherapie die Vergleichstherapie. ASS ist für Patienten mit instabiler Angina pectoris und akuten Myokardinfarkt ohne Unterscheidung in Subgruppen indiziert (105).

Tabelle 6.2: FNB Ticagrelor- Indikationsgruppen und festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapien (48, Tabelle I)

Indikation	Vergleichstherapie
<b>A Patienten mit IA oder NSTEMI</b>	Clopidogrel in Kombination mit ASS
<b>B Patienten mit STEMI, welche eine medikamentöser Behandlung erhielten</b>	Clopidogrel in Kombination mit ASS
<b>C Patienten mit STEMI, welche eine PCI erhielten</b>	Prasugrel in Kombination mit ASS
<b>D Patienten mit STEMI, welche eine CABG erhielten</b>	ASS-Monotherapie

Der pharmazeutische Unternehmer weicht in seinem Dossier von diesen zweckmäßigen Vergleichstherapien ab und vergleicht in allen Indikationsgruppen Ticagrelor und ASS mit dem Komparator Clopidogrel und ASS. Er bezieht sich auf die aktuellen Leitlinie der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft zur Revaskularisierung (106), die in allen Indikationen Clopidogrel eine Klasse 1 Empfehlung als Thrombozytenaggregationshemmer gibt.

## Medizinisches Ergebnis

Es wird auf die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Dossierbewertung eingegangen.



### Direkter Vergleich

In die Bewertung fließt für den direkten Vergleich von Ticagrelor und ASS (Ticagrelor: Aufsattdosis 180mg, Erhaltungsdosis 2x 90mg) mit Clopidogrel und ASS (Clopidogrel: Aufsattdosis 300mg, Erhaltungsdosis 75mg) die Zulassungsstudie PLATO von Ticagrelor ein (107). Da die Kombination ASS und Clopidogrel als zweckmäßige Vergleichstherapie nur für die Gruppe A Patienten mit instabiler Angina pectoris oder NSTEMI und Gruppe B Patienten mit medikamentös behandelten STEMI definiert worden sind, wird die PLATO-Studie nur für diese Indikationen durch das IQWiG zum direkten Vergleich herangezogen (48, S. 17ff). Aufgrund der geringen Fallzahl von medikamentös behandelten STEMI-Patienten von circa 3% nach Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (100, S. 15) hat dieser keine Subgruppenanalyse für Gruppe B durchgeführt. Dementsprechend liegen keine Daten für diese Indikationsgruppe vor. Der Studienpool ist in Tabelle 6.3 dargestellt.

### Indirekter Vergleich

Für die Gruppe C Patienten mit STEMI, welche eine perkutane Koronarintervention erhielten, werden die Zulassungsstudien PLATO für Ticagrelor und ASS (107) und TRITON TIMI 38 für Prasugrel und ASS (Prasugrel: Aufsattdosis 60mg, Erhaltungsdosis 10mg) (108) verwendet. Bei beiden Studien ist Clopidogrel und ASS (Clopidogrel: Aufsattdosis 300mg (PLATO und TRITON TIMI 38) bzw. 600mg (PLATO), Erhaltungsdosis 75mg) der jeweilige Komparator für die Intervention (48, S. 21ff). Für die Gruppe D Patienten mit STEMI, welche eine aortokoronare Bypass-Operation erhielten, konnte keine Studie mit der Vergleichstherapie ASS-Monotherapie identifiziert werden und somit liegen keine Daten vor (48, S. 24). Der Studienpool ist in Tabelle 6.3 dargestellt.

*Tabelle 6.3: FNB Ticagrelor- Studienpool-klinische Studien, direkter/ indirekter Vergleich (nach 48, Tabelle 2 und 3)*

Indikation	Direkter Vergleich Studien	Indirekter Vergleich Studien
<b>A Patienten mit IA oder NSTEMI</b>	PLATO-Studie (D5130C05262) für direkten Vergleich	keine
<b>B Patienten mit STEMI, welche eine medikamentöser Behandlung erhielten</b>	PLATO-Studie (D5130C05262) vorhanden, aber keine ausreichenden Daten vorgelegt	keine
<b>C Patienten mit STEMI, welche eine PCI erhielten</b>	keine	PLATO-Studie (D5130C05262) und TRITON TIMI 38 für indirekten Vergleich
<b>D Patienten mit STEMI, welche eine CABG erhielten</b>	keine	keine

Die patientenrelevanten Endpunkte der PLATO und TRITON TIMI 38-Studie sind die Folgenden: Primärendpunkt ist jeweils ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall. Betrachtete Sekundärendpunkte sind Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall und unerwünschte Ereignisse. Bei der PLATO-Studie ist als sekundärer Endpunkt noch das Ergebnis Blutungsereignisse als separater sekundärer Endpunkt aufgeführt.

Bei beiden Zulassungsstudien handelt es sich um gut durchgeführte randomisierte, kontrolliert, doppelblinde Studien, deren Verzerrungspotential durch das IQWiG als gering eingeschätzt wird (48, S. 13).

Bei der PLATO-Studie hatten Patienten als Begleitmedikation ASS in einer Dosis von 75mg-325mg täglich erhalten (107, S. 1047). In der Zulassung von Ticagrelor (96) ist die zulässige ASS-Dosierung jedoch 75-150mg, sodass das IQWiG die Patienten des PLATO Trials, die eine höhere ASS-Dosierung (>150mg, üblicher im nordamerikanischen Raum siehe Mahaffey et al. (109)) erhalten hatten, aus der Dossierbewertung ausschließt und sich auf die Subpopulation mit einer ASS-Dosierung  $\leq 150$ mg in seinen Betrachtungen bezieht. Prasugrel wird in der Fachinformation für eine Behandlung von Patienten über 75 Jahre nicht empfohlen und bei Patienten unter 60 kg Körpergewicht eine reduzierte Dosierung nahegelegt. Eine Behandlung von Patienten mit bereits erlittenen Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke ist kontraindiziert. Ebenso wird die Behandlungsdauer für Prasugrel auf zwölf Monate begrenzt (104). Diese Punkte finden im Ausschluss der genannten Patientengruppen (älter 75Jahre und weniger als 60kg Körpergewicht, Schlaganfall/ TIA in der Anamnese, evaluierter Behandlungszeitraum maximal 12 Monate) aus der Betrachtung der Zulassungsstudie TRITON TIMI 38 durch das IQWiG Beachtung.

## Ergebnisse

Für den Zusatznutzen werden die in Tabelle 6.4 genannten patientenrelevanten Endpunkte durch das IQWiG evaluiert. Aufgrund der Güte der zu Grunde liegenden Studie geht das IQWiG in den patientenrelevanten Endpunkten jeweils von einem Beleg für das Ergebnis aus, außer beim Endpunkt Myokardinfarkt.

Tabelle 6.4: FNB Ticagrelor- betrachtete patientenrelevante Endpunkte (nach 48, Tabelle 8)

Patientenrelevante Endpunkt	Daten verfügbar in PLATO	Daten verfügbar in TRITON TIMI 38
<b>Kombinationsendpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall)</b>	ja	ja
<b>Gesamtmortalität</b>	ja	ja
<b>Kardiovaskuläre Mortalität</b>	ja	ja
<b>Myokardinfarkt</b>	ja	ja
<b>Schlaganfall</b>	ja	ja
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	nein, da ungenügender Follow up	keine Angaben
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	ja	ja
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>	ja	ja
<b>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse</b>	ja	ja
<b>Schwere Blutungsereignisse</b>	ja	ja
<b>Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse</b>	ja	ja
<b>Dyspnoe</b>	ja	nein
<b>Bradykardie</b>	ja	nein

### A Patienten mit instabiler Angina pectoris oder NSTEMI

Die nachstehende Tabelle zeigt für die patientenrelevanten Endpunkte die Ergebnisse des direkten Vergleiches von Ticagrelor + ASS und Clopidogrel + ASS in der PLATO  $\leq 150$ mg ASS-Subpopulation, sowie die abgeleiteten Ausmaße des Zusatznutzens und deren Wahrscheinlichkeit.

Tabelle 6.5: FNB Ticagrelor- Direkter Vergleich Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS in PLATO  $\leq 150$ mg ASS-Subpopulation (48, Tabelle 10)

Endpunkt	Effektschätzer [95 % - KI] / Ereignisanteil Ticagrelor/ ASS $\leq 150$ mg [N=4725] vs. Clopidogrel/ ASS $\leq 150$ mg [N=4751]/ p - Wert/ Wahrscheinlichkeit*1	Ableitung des Ausmaßes *2
<b>Kombinationsendpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall)</b>	wird nicht separat bewertet	
<b>Gesamt mortalität</b>	HR 0,73 [0,60; 0,89] 3,8% vs. 5,3%, p = 0,0022 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Überlebensdauer $0,85 \leq KI_0 < 0,95$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
<b>Kardiovaskuläre Mortalität</b>	HR 0,70 [0,56; 0,87] 3,1% vs. 4,6%, p = 0,0012 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Überlebensdauer $0,85 \leq KI_0 < 0,95$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
<b>Myokardinfarkt</b>	HR 0,85 [0,72 ; <1,00] 5,9% vs. 7,0%, p = 0,0473 Wahrscheinlichkeit: Hinweis (da oberes KI nahe 1)	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
<b>Schlaganfall</b>	HR 1,00 [0,70; 1,44] 1,3% vs. 1,4%, p = 0,9914	Zusatznutzen nicht belegt.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	keine verwertbaren Daten verfügbar.	Zusatznutzen nicht belegt.
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	RR 0,95 [0,92; 0,97] 72,3% vs. 68,6%, p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen $0,90 \leq KI_0$ größerer Schaden nicht belegt
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>	RR 1,01 [0,93; 1,09] 19,7% vs. 19,8%, p = 0,88	größerer Schaden nicht belegt.
<b>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse</b>	RR 0,70 [0,60; 0,81] 8,2 % vs. 5,7 % p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen $0,80 \leq KI_0 < 0,90$ größerer Schaden, Ausmaß: gering
<b>Schwere Blutungsereignisse</b>	HR 1,07 [0, 95; 1,20] 13,0% vs. 12,3%, p = 0,2742	größerer Schaden nicht belegt.
<b>Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse</b>	HR 1,09 [0,93; 1,29] 6,6% vs. 6,2%, p = 0,2891	größerer Schaden nicht belegt.
<b>Dyspnoe</b>	RR 0,55 [0,49; 0,62] 14,0% vs. 7,7%, p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen $KI_0 < 0,80$ größerer Schaden , Ausmaß: beträchtlich
<b>Bradykardie</b>	RR 0,79 [0,65; 0,97] 4,4% vs. 3,5%, p = 0,02 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen $0,90 \leq KI_0$ größerer Schaden nicht belegt

\*1 Wahrscheinlichkeit (Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt siehe Allgemeine Methoden 4.1) (46, S. 36ff)

\*2 Operationalisierung des Zusatznutzen (48, Anhang A)

Zusammenfassend geht das IQWiG von einem beträchtlichen Zusatznutzen für Ticagrelor + ASS bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder NSTEMI-Patienten aus, da die Belege für den Nutzen in den Kategorien Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität die Belege des Schadens durch das unerwünschte Ereignis Dyspnoe und des Schadens durch einen Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse überwiegen.

#### **B** Patienten mit medikamentös behandelten STEMI

Ein Zusatznutzen in diesem Indikationsgebiet wird nicht nachgewiesen, da keine Daten für diese Indikation vorliegen.

#### **C** Patienten mit STEMI, welche eine perkutane Koronarintervention (PCI) erhielten

Die Interventionsstudienpopulationen (Ticagrelor + ASS bei der PLATO-Studie, Prasugrel + ASS bei der TRITON TIMI 38 Studie) werden in den relevanten Endpunkten jeweils mit dem Komparator Clopidogrel und ASS verglichen. Aus den ermittelten Ereignisraten wird die Hazard Ratio bzw. Odds Ratio für unerwünschte Ereignisse berechnet und diese für den indirekten Vergleich von Ticagrelor + ASS und Prasugrel + ASS verwendet. In keinem der Endpunkte (sowohl Nutzen als Schaden) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Ticagrelor + ASS und Prasugrel + ASS. Ein Zusatznutzen ist für diese Indikation daher nicht belegt.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt seine Bedenken für das Heranziehen eines indirekten Vergleiches von Ticagrelor + ASS mit Prasugrel + ASS in seinem eingereichten Dossier dar (101, S. 128f). Das IQWiG folgt dieser Argumentation nicht (48, S. 50ff). So seien zwar unterschiedliche Zeitpunkte der Clopidogrelgabe in den Studien definiert gewesen, die tatsächliche Clopidogrelgabe nach Randomisierung erfolgte bei PLATO nach fünf Stunden und bei TRITON TIMI 38 nach sieben Stunden für STEMI-Patienten, die eine PCI erhielten. Der zeitliche Abstand ist in dieser Patientengruppe wesentlich geringer als beispielsweise in der NSTEMI-Population (PLATO 16h vs. TRITON TIMI 38 27,7h). Daher sieht das IQWiG eine Zulässigkeit des indirekten Vergleiches als gegeben an.

#### **D** Patienten mit STEMI, welche eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) erhielten

Es liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens in dieser Kategorie vor, da der pharmazeutische Unternehmer keine Unterlagen für einen Vergleich von Ticagrelor + ASS gegenüber ASS Monotherapie zur Verfügung stellt.

## **Zusammenfassung IQWiG**

Das IQWiG sieht in seiner Dossierbewertung vom September 2011 für Ticagrelor in der Indikation instabile Angina pectoris oder NSTEMI einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In allen anderen Indikationen (STEMI medikamentös behandelt, STEMI mit PCI behandelt, STEMI mit CABG behandelt) sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht gegeben an. Das IQWiG lehnt die eingereichten Kostenbetrachtungen des pharmazeutischen Unternehmers aufgrund von nicht als plausibel erachteten epidemiologischen Daten ab. In der Betrachtung des pharmazeutischen Unternehmers wurde das Patientenkollektiv nicht in die indikationsspezifischen Subgruppen unterteilt und zusätzlich wurden Patienten mit stabiler Angina pectoris eingeschlossen (48, S. 71ff).

### **6.2.3 Beschluss des GBA**

Der GBA wertet in seinem Beschluss vom 15.12.2011 die Ergebnissicherheit im Endpunkt Myokardinfarkt beim Patientenkollektiv A Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Nicht-ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt von Hinweis zu Beleg auf (49). Der GBA folgt in der Operationalisierung der Ausmaße der Zusatznutzen nicht dem IQWiG (48, Anlage A), sondern bezieht sich ausschließlich auf die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung §5. Dies hat auf das Ausmaß des Zusatznutzens keinen Einfluss. Für das Patientenkollektiv C Patienten mit ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt, welche eine perkutane Koronarintervention erhielten, stellt der GBA für Patienten über 75 Jahre, für die eine Therapie mit Prasugrel und ASS nicht infrage kommt und auch für Patienten mit einem Schlaganfall oder ischämischer transitorischer Attacke aufgrund der Kontraindikation von Prasugrel und ASS einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ticagrelor fest (110). Für Patientenkollektive B und D wird kein Zusatznutzen festgestellt.

### **Inzidenz, Prävalenz, Zielpopulation**

Im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses findet eine Aufschlüsselung der Anzahl der Patienten im Jahre 2009 in den vier Patientensubgruppen auf Grundlage der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (111) (ICD 10 4-Steller: I20.0 instabile Angina pectoris und I21.x akuter Myokardinfarkt) und durch vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichte Unterlagen statt (49, S. 19ff). Die Patientenzahlen in den Patientensubgruppen sind in Tabelle 6.6 dargestellt.

### **Jahrestherapiekosten**

Die Jahrestherapiekosten in den vier Indikationsgebieten sind jeweils für Ticagrelor + ASS und die entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapie in Tabelle 6.6. angegeben. Die Überprüfung der Nierenfunktion bei der Behandlung mit Ticagrelor ist berücksichtigt (reine Laborkosten).

*Tabelle 6.6: FNB Ticagrelor- Patientenzahlen und Jahrestherapiekosten Ticagrelor und zweckmäßige Vergleichstherapie nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte nach §130 und §130a SGB V (110)*

<b>Indikation</b>	<b>Inzidenz 2009 in GKV-Population</b>	<b>Jahrestherapie-kosten Ticagrelor +ASS</b>	<b>Jahrestherapiekosten Vergleichsmedikation</b>
<b>A Patienten mit IA oder NSTEMI</b>	181.000-221.000	1092€	139€ (Clopidogrel + ASS)
<b>B Patienten mit STEMI, welche eine medikamentöse Behandlung erhielten</b>	17.000-21.000	1092€	25€ (Clopidogrel 28 Tage+ ASS)
<b>C Patienten mit STEMI, welche eine PCI erhielten</b>	45.000-54.000	1092€	942€ (Prasugrel + ASS)
<b>D Patienten mit STEMI, welche eine CABG erhielten</b>	5000-6000	1092€	11€ (ASS-Monotherapie)

### **Zusammenfassung Beschluss des GBA**

Vom GBA wird Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Indikation instabile Angina pectoris oder Patienten mit NSTEMI zugesprochen. Die Jahrestherapiekosten in dieser Indikation betragen nahezu das Achtfache der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Jahrestherapiekosten 1.092€ vs. 139€) (110).

### **6.2.4 Single Technology Appraisal des NICE**

Die Bewertung der eingereichten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers erfolgt durch die Liverpool Reviews and Implementation Group als Evidence Review Group (112). Diese Bewertung der ERG sowie die eingereichten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers selbst (113) fließen neben Aussagen von Patienten und klinischen Experten in das Single Technology Appraisal des National Institute of Health and Care Excellence ein (114). Die Liverpool Reviews and Implementation Group konnte keine weiteren relevanten Studien für ihre Einschätzung identifizieren (112, S. 23).

## Untersuchte Population, Indikationen, Komparatoren

Ticagrelor in Kombination mit Acetylsalicylsäure wird für Erwachsene für die Indikationen

- A** Patienten mit instabiler Angina pectoris oder NSTEMI
- B** Patienten mit medikamentös behandelten STEMI
- C** Patienten mit STEMI, welche eine perkutane Koronarintervention (PCI) erhielten
- D** Patienten mit STEMI, welche eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) erhielten

bewertet. Es werden somit alle in Großbritannien zugelassen Indikationsgebiete abgedeckt (97).

Ticagrelor in Kombination mit Acetylsalicylsäure wird durch den pharmazeutischen Unternehmer in allen Patientensubgruppen mit Clopidogrel in Kombination mit ASS über den Studienzeitraum der Zulassungsstudie verglichen. Der indirekte Vergleich mit Prasugrel bei Patienten, die eine PCI erhielten wird vom pharmazeutischen Unternehmer abgelehnt. NICE folgt dieser Argumentation (114, S. 21). Clopidogrel ist in Großbritannien zur Behandlung von Gruppe A und B hingegen nicht für Gruppe C und D analog dem deutschen Zulassungsstatus indiziert (115).

Die ERG verweist auf von NICE publizierte klinische Leitlinien (Clinical Guideline CG94 Unstable angina and NSTEMI und Clinical Guideline CG48 MI-secondary prevention) und ein vorausgegangenes Technology Appraisal (TA 152 Coronary artery disease- drug eluting stents), die für die verschiedenen Studienpopulationen unterschiedliche Behandlungszeiträume mit dem Komparator Clopidogrel empfehlen (112, S. 67ff). Clopidogrel soll für instabile Angina pectoris und NSTEMI-Patienten (Gruppe A) über einen Zeitraum von 12 Monaten eingesetzt werden. Bei Patienten, die einen STEMI erlitten haben, ist für Clopidogrel + ASS ein Behandlungszeitraum von mindestens 4 Wochen empfohlen (Gruppe B-D). Für Patienten, die im Zuge einer PCI einen Stent erhielten, differiert der Behandlungszeitraum je nach Art des Stents (Mehrzahl Patienten der Gruppe C). Bei Patienten mit einem Drug-eluting Stent (DES) wird eine Behandlungszeit von zwölf Monaten wegen des erhöhten Thromboserisikos, bei Patienten mit Bare-metal Stent (BMS) eine Behandlungsdauer von drei Monaten mit Clopidogrel und ASS angeraten.



## Medizinisches Ergebnis

NICE definiert als patientenrelevante Endpunkte die Endpunkte Mortalität, thrombotische kardiovaskuläre Ereignisse, nötige Revaskularisierung, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Auf diese Ergebnisse wird in der Zulassungsstudie mit Ausnahme der nötigen Revaskularisierung eingegangen (112, S. 19).

### Direkter Vergleich

In die Bewertung fließt für den direkten Vergleich von Ticagrelor und ASS (Ticagrelor Aufsattdosis 180mg, Erhaltungsdosis 2x 90mg) mit Clopidogrel und ASS (Clopidogrel Aufsattdosis 300mg, Erhaltungsdosis 75mg) die Zulassungsstudie PLATO von Ticagrelor ein (107). Die PLATO-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, der von der ERG methodische Güte zugesprochen wird (112, S. 26). Die ERG gibt die ASS-Dosierung in der PLATO-Studie mit 75-100mg täglich an (112, S. 25). In der PLATO-Studie waren jedoch ASS Dosierungen bis 325mg zulässig, da die Studie auch im nordamerikanischen Raum durchgeführt wurde. Primärendpunkt der Zulassungsstudie ist ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall. Sekundärendpunkte sind unter anderem Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, unerwünschte Ereignisse sowie das unerwünschte Ergebnis Blutungsereignisse. Das Studiendesign sah eine Fortführung der Studie bis zum Erreichen von 1780 primären Ereignissen vor. Bei Studienabschluss gab es 1878 primäre Ereignisse und das durchschnittliche Follow up der Patienten lag bei 9,1 Monaten (114, S. 5). Dass der Zeitraum des Follow ups zwölf Monate unterschreitet, wird von der ERG kritisiert, da dies ein Standardzeitrahmen für das Follow up bei kardiovaskulären Studien darstellt (112, S. 30). Ebenso wird die große Zahl von 25 vor-definierten und acht post-hoc Subgruppen kritisiert, die durch entsprechend geringe Patientenzahlen nicht im ausreichenden Maße gepowert sind (112, S. 31). Das NICE bezieht seine Betrachtung auf die Gesamtstudienpopulation von PLATO. Beim kombinierten primären Endpunkt wird eine signifikante Reduktion der Ereignisse erreicht. Die ERG kritisiert die Zusammenfassung von Endpunkten mit unterschiedlicher Schwere (Mortalität vs. non-fataler Schlaganfall) und die Kombination der Endpunkte mit unterschiedlichen Ereignisraten (Ticagrelor-Arm: 5,8% Myokardinfarkt vs. 1,5% Schlaganfälle) (112, S. 29). Auch die Sekundärendpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Myokardinfarkt weisen eine signifikant reduzierte Ereignisrate auf. Der Endpunkt Schlaganfall ereignet sich häufiger im Ticagrelor-Arm, dies ist jedoch nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6.7 dargestellt.

Tabelle 6.7: STA Ticagrelor- Ergebnisse der Studienendpunkte der PLATO Gesamtpopulation (Auszug aus 107, S. 1052)

	<b>Ticagrelor + ASS N=9333 Anzahl Patienten mit Ereignis (Kaplan Meier%/ 12 Monate)</b>	<b>Clopidogrel + ASS N=9291 Anzahl Patienten mit Ereignis (Kaplan Meier%/ 12 Monate)</b>	<b>Hazard ratio für Ticagrelor (95% KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Primärendpunkt</b>				
<b>Kombinationsendpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall)</b>	864 (9,8)	1014 (11,7)	0,84 (0,77- 0,92)	<0,001
<b>Sekundärendpunkt</b>				
<b>Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall</b>	901 (10,2)	1065 (12,3)	0,84 (0,77 -0,92)	<0,001
<b>Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, schwere wiederkehrende Ischämie, wiederkehrende Ischämie, TIA, andere atherothrombotische Ereignisse</b>	1290 (14,6)	1456 (16,7)	0,88 (0,81- 0,95)	<0,001
<b>Myokardinfarkt</b>	504 (5,8)	593 (6,9)	0,84 (0,75 - 0,95)	0,005
<b>Kardiovaskuläre Mortalität</b>	353 (4,0)	442 (5,1)	0,79 (0,69 - 0,91)	0,001
<b>Schlaganfall</b>	125 (1,5)	106 (1,3)	1,17 (0,91 - 1,52)	0,22
<b>Gesamtmortalität</b>	399 (4,5)	506 (5,9)	0,78 (0,69 - 0,89)	<0,001

Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert Daten für die Subgruppen der geplanten invasiven Behandlung (PLATO-INVASIVE), der geplanten ausschließlich medikamentösen Behandlung (PLATO-MEDICAL), Patienten mit STEMI (PLATO-STEMI) und Patienten, die eine CABG erhielten (PLATO-CABG) (113, S. 50ff). Die ERG empfiehlt einen vorsichtigen Umgang mit den Ergebnissen der Subgruppen-Analysen, da diese nicht ausreichend gewertet sind (112, S. 35). Die ERG verweist auf die Unsicherheit der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientengruppen, die Clopidogrel und ASS entsprechend den NICE-Empfehlungen kürzer erhalten als in der vorliegenden PLATO-Studie. Klinische Experten verweisen im Clinical Appraisal Prozess darauf, dass sich die Dauer der Clopidogrel

Behandlung in der Praxis zwischen verschiedenen Typen von Stents nicht unterscheidet, sondern generell zwölf Monate beträgt (114, S. 17). Dies entspricht einer Empfehlung der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft zur Dauer der Behandlung mit dualer Plättchenhemmung nach akutem Koronarsyndrom (106, S. 2541).

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind in Tabelle 6.8 dargestellt. In den schweren und lebensbedrohlichen/ tödlichen Blutungsereignissen kommt es zu keinen signifikanten Unterschieden in der Ereignisraten zwischen den Studienarmen. Die Ereignisraten bei allen Blutungen und bei Non-CABG schweren Blutungen unterscheiden sich signifikant. Die Rate der Dyspnoeereignisse und der Studienabbrüche wegen Dyspnoe unterscheiden sich ebenfalls signifikant. Neunmal mehr Patienten brechen die Studie aufgrund von Dyspnoe im Ticagrelor-Arm ab, jedoch liegt die Abbruchrate bei weniger als einem Prozent. NICE stellt fest, dass der Nutzen durch die Verringerung der Mortalität die Gefahren durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen überwiegt (114, S. 20).

*Tabelle 6.8: STA Ticagrelor- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der PLATO-Gesamtpopulation (Auszug aus 107, S. 1054f)*

<b>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen Definition nach PLATO- Kriterien</b>	<b>Ticagrelor N=9235 Anzahl Ereignisse (Kaplan Meier%/ 12 Monate)</b>	<b>Clopidogrel N=9186 Anzahl Ereignisse (Kaplan Meier%/ 12 Monate)</b>	<b>Hazard Ratio Ticagrelor (95% KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Schwere Blutungsereignisse</b>	11,6	11,2	1,04 (0,95 -1,13)	0,43
<b>Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungsereignisse</b>	5,8	5,8	1,03 (0,90 -1,16)	0,70
<b>Gesamtblutungsereignisse</b>	16,1	14,6	1,11 (1,03 -1,20)	0,008
<b>Non-CABG schwere Blutungsereignisse</b>	4,5	3,8	1,19 (1,02 -1,38)	0,03
<b>Dyspnoe</b>	13,8	7,8	1,84 (1,68-2,02)	<0,001
<b>Dyspnoe, welche zu Studienabbruch führt</b>	0,9	0,1	6,12 (3,41-11,01)	<0,001

*Die Ereignisraten beziehen sich auf Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis des entsprechenden Studienmedikamentes erhalten haben.*

### Indirekter Vergleich

Die TRITON TIMI 38 Studie (108) wird vom pharmazeutischen Unternehmer als potentiell geeignete Studie für einen indirekten Vergleich von Ticagrelor + ASS und Prasugrel + ASS über den gemeinsamen Komparator Clopidogrel + ASS, gegeben in ausreichender Dosierung und über einen ausreichend langen Studienzeitraum identifiziert. Diese Bedingungen führten

zum Ausschluss zweier anderer Studien. Der pharmazeutische Unternehmer zeigt durch Unterschiede in den Studienpopulationen auf, wieso die TRITON TIMI 38 Studie dennoch nicht für einen indirekten Vergleich Ticagrelor + ASS und Prasugrel + ASS geeignet ist (113, S. 60ff). Diese beziehen sich auf die Dosierung und den Zeitpunkt der Clopidogrelgabe, sowie auf Unterschiede in der Diagnose des Myokardinfarktes.

Die Studienpopulationen zwischen PLATO und TRITON TIMI 38 unterscheiden sich erheblich. In PLATO sind sowohl konservativ (rein medikamentös, ca. 28% der Studienpopulation) (107, S. 1051) als auch interventionell behandelte Patienten (PCI und CABG) mit einem akutem Koronarsyndrom eingeschlossen. Bei der TRITON TIMI 38 Studie wird die Studienpopulation per se einer PCI-Behandlung zugeführt. Die Dosierungen und Applikationszeiten für Clopidogrel variieren. In der PLATO-Studie war die Clopidogrel-Gabe vor der Randomisierung in die Studie erlaubt. Es erhielten 46% der Patienten Clopidogrel vor Randomisierung, auch im Rahmen der Erstversorgung bei Verdacht auf akutes Koronarsyndrom. Der Zeitpunkt der randomisierten Clopidogrel-Gabe im Vergleichsarm war circa fünf Stunden nach Hospitalisierung. Hingegen erfolgte in TRITON TIMI 38 die Clopidogrel-Gabe erst unmittelbar vor oder während der Durchführung der PCI. In TRITON TIMI 38 wurde eine Aufsättigungsdosis von 300mg Clopidogrel appliziert, während in der PLATO-Studie die Aufsättigungsdosis bis 600mg betragen konnte und knapp 20% der Clopidogrel-Gesamtkohorte und knapp 40% der Clopidogrel-PCI-Kohorte diese höhere Dosierung auch erhielten. Die spätere und niedrigere Dosierung von Clopidogrel in der TRITON TIMI 38 Studie birgt nach Auffassung der ERG die Gefahr der Benachteiligung des Clopidogrel-Armes der TRITON TIMI 38 Studie gegenüber der Prasugrel-Gruppe (112, S. 48). Die Diagnose Myokardinfarkt kann in der TRITON TIMI 38 Studie auch allein an erhöhten Herzenzymwerten und EKG-Abnormitäten gestellt werden. Bei der PLATO-Studie werden Myokardinfarkte in Zusammenschau mit dem klinischen Bild diagnostiziert. Der Vergleich der Inzidenzen der non-fatalen Myokardinfarkte über die Studien hinweg ist aufgrund der unterschiedlichen Myokarddefinitionen auch in den Augen der ERG nicht zulässig (112, S. 48).

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der PLATO HECON-Substudie mit Hilfe des EQ-5D Fragebogens in 52 Ländern, in denen eine offizielle Version des Fragebogens vorlag, erhoben. Bei Krankenhausentlassung nach dem initialen Akuten Koronarsyndrom, nach sechs Monaten und am Ende der Behandlung beantworteten die Studienteilnehmer den EQ-5D. Eine indikationsspezifische Erfassung der Lebensqualität erfolgte nicht (113, S. 148ff). Die Ergebnisse des EQ-5D Fragebogens wurden auf Basis einer repräsentativen britischen Bevölkerungskohorte nach dem Time Trade off in Indexwerte (utility scores) transferiert. Diese Indexwerte werden im Entscheidungsbaum (siehe nächster Abschnitt Gesundheitsökonomische Betrachtung und Sensitivitätsanalysen) verwendet. Die ermittelten Indexwerte unterscheiden

sich für Ticagrelor + ASS und Clopidogrel + ASS nicht. Für das Ereignis Tod sind die Indexwerte des letztermittelten EQ-5D bis zum Zeitpunkt des Todes in die Bewertung der patientenbezogenen Lebensqualität eingeflossen. Es ergeben sich dadurch Indexwerte von circa 0,2 für die Todesereignisse im Entscheidungsbaum. Für das Markov-Modell (angewendet nach Beendigung der Ticagrelor bzw. Clopidogrel-Therapie, siehe nächster Abschnitt) sind die Indexwerte des Ticagrelor + ASS Armes und des Clopidogrel + ASS Armes gemittelt worden. Das Ereignis Tod erhält definitionsgemäß den Indexwert Null in Bezug auf die Lebensqualität (113, S. 175f).

### **Gesundheitsökonomische Betrachtungen und Sensitivitätsanalysen**

Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert die gesundheitsökonomischen Ausführungen anhand einer zweigeteilten Betrachtung für Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die mit Ticagrelor + ASS oder Clopidogrel + ASS behandelt werden (113, S. 120ff). Als Perspektive ist die des NHS gewählt und die jährliche Diskontierungsrate für Nutzen und Kosten beträgt 3,5%. Für das erste Behandlungsjahr fließt ein Entscheidungsbaum und für den nachfolgenden Zeitraum von weiteren 39 Jahren ein Markov-Modell ein.

Der Entscheidungsbaum für das erste Behandlungsjahr unterscheidet in die vier Kategorien Tod, nicht-fataler Schlaganfall, nicht-fataler Myokardinfarkt und kein Ereignis, nach dem zum Studieneinschluss in die PLATO-Studie führenden initialen akuten Koronarsyndrom. Das erste Ereignis nach Studieneinschluss ist für die Kategorisierung entscheidend (zum Beispiel non-fataler Myokardinfarkt gefolgt von non-fatalen Schlaganfall ist als non-fataler Myokardinfarkt klassifiziert). Die Ereignisraten aus der PLATO-Studie werden mittels einer Weibull-Verteilung auf eine Zeit-Ereignis-Modellierung für den Entscheidungsbaum übertragen. Da die Patienten in England/Wales mit akutem Koronarsyndrom älter als die Studienpopulation sind, werden die Ereignisraten entsprechend adjustiert. Die unerwünschte Arzneimittelwirkung Blutungsereignis ist im Entscheidungsbaum nicht abgebildet und eine Beendigung der Behandlung mit Ticagrelor ist außer im Todesfall nicht vorgesehen.

Das Markov-Modell betrachtet jeweils pro Zyklus den Zeitraum eines Jahres, die Gesamtbetrachtungsdauer beträgt 39 Jahre. Im Markov-Modell existieren sechs Kategorien: Tod, nicht-fataler Myokardinfarkt (im betrachteten Jahr ereignet), post-Myokardinfarkt, nicht-fataler Schlaganfall (im betrachteten Jahr ereignet), post-Schlaganfall und kein Ereignis. Der pharmazeutische Unternehmer geht von identischen Ereignisraten nach dem ersten Behandlungsjahr für Ticagrelor + ASS oder Clopidogrel + ASS aus und bezieht die Ereignisraten für das Markov-Modell aus den britischen Sterbetafeln beziehungsweise aus der Myocardial Ischaemia National Audit Project/ General Practice Research Database (113, S. 136).

Die ERG kritisiert, dass das mediane Follow up der PLATO-Studie bei 9,1 Monaten gelegen hat. Somit erreichte nicht die gesamte PLATO-Population ein zwölfmonatiges Follow up, welches für die Modellierungen entscheidend ist. Der zweite Hauptkritikpunkt der ERG ist der Umstand, dass die gewählte Modellierung multiple kardiovaskuläre Ereignisse nicht abbilden kann und damit ein zu vereinfachendes Bild der Realität zeichnet. Die Ereignisrate von kardiovaskulären Ereignissen wird hierdurch unterschätzt (112, S. 70f). Da Ticagrelor in der klinischen Effektivität Clopidogrel überlegen ist, führt die zu konservativ angenommene Ereignisrate zu einer Überschätzung des ICERs für Ticagrelor (114, S. 21).

Die Verwendung von Clopidogrel + ASS als Komparator für zwölf Monate über alle Patientensubgruppen hinweg wird kritisiert, da es den vorangegangenen Empfehlungen von NICE in Klinischen Leitlinien und anderen technology appraisals widerspricht (112, S. 67ff). Es wird in den Modellierungen angenommen, dass die Patienten in der Hälfte des betrachteten Jahreszyklus sterben. Bei kardiovaskulären Ereignissen tritt hingegen die Mortalität überproportional in den ersten 60 Tagen nach dem Ereignis auf (112, S. 74). Für die Medikamente wird eine vollständige Therapietreue angenommen, welches die ERG als nicht realistisch erachtet (112, S. 78).

Die angefallen Gesundheitskosten werden während der Durchführung der PLATO-Studie in der PLATO HECON-Substudie erhoben (stationär und ambulant, Untersuchungen, Interventionen, nötige erneute Operationen) und für die ökonomischen Betrachtungen verwendet. Die ERG kritisiert, dass nur für weniger als 70% der betrachteten Studienpopulation Daten vorliegen und die Ursachen für den geringen Follow up nicht nachvollziehbar sind. Die Fallzahlen in den Ereignissen Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall sind vor allem in den Subgruppenanalysen sehr klein und damit anfällig für Verzerrungen in den Kostenerhebungen (112, S. 78).

Der pharmazeutische Unternehmer stellt die ICER pro gewonnen Lebensjahr und pro gewonnen QALY für den Betrachtungszeitraum von 40 Jahren dar. Für den ICER pro gewonnen QALY werden weitere Zeiträume (1, 5, 10, 20 Jahre) betrachtet. Für unterschiedliche Szenarien werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Ebenso wie für diverse deterministische Sensitivitätsanalysen ergaben sich keine schwerwiegenden Verschiebungen im ICER. In den probabilistischen Sensitivitätsanalysen ergab sich bei einem Schwellenwert von £20,000 pro ICER eine 99,99% Wahrscheinlichkeit der Kosteneffektivität von Ticagrelor + ASS zu Clopidogrel + ASS (113, S. 213ff).

Die ERG korrigiert die ICER pro gewonnenen QALY zum Teil erheblich nach oben. Ursache hierfür ist, dass die ERG Korrekturen für die Indexwerte in dem Zeitraum ab dem letztmalig ermittelten Indexwert bis zum Zeitpunkt des Todes vornimmt, welche vom pharmazeutischen Unternehmer als identisch mit dem letztmalig ermittelten Indexwert gesetzt werden (112, S. 74f). Für die Langzeitbetrachtung führt die ERG eigene Sensitivitätsanalysen durch, und nimmt

deren mittleren Ergebnisse als ICER/ QALY an (112, S. 79f). Der Vergleich der ICER/ QALY ist in Tabelle 6.9 dargestellt.

*Tabelle 6.9: STA Ticagrelor- ICER für Ticagrelor und ASS pro QALY vom pharmazeutischen Unternehmer und von der ERG (113, S. 212ff, 112, S. 80)*

<b>Indikation</b>	<b>ICER/ QALY pharmazeutischer Unternehmer</b>	<b>ICER/ QALY ERG</b>
<b>Gesamtpopulation akutes Koronarsyndrom</b>	£3696/ QALY	£7897/ QALY
<b>STEMI</b>	£2825/ QALY	£8872/ QALY
<b>NSTEMI</b>	£5230/ QALY	£7215/ QALY
<b>Instabile Angina pectoris</b>	£5374/ QALY	£9131/ QALY

### **Inzidenz, Prävalenz, Zielpopulation**

Der pharmazeutische Hersteller gibt eine Inzidenz von 144.000 Fällen von akutem Koronarsyndrom 2009 in England und Wales an (136.000 England, 8.000 Wales). Eine detailliertere Ausführung erfolgt nicht (113, S. 20). Diese Zahl wird im Bewertungsprozess von NICE nicht kommentiert. Das NICE nimmt in seinem Costing Template eine Inzidenz von 165.799 Fällen von akutem Koronarsyndrom basierend auf Daten von 2009 und 2011 in England und Wales an (116).

## Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten der verschiedenen Therapieoptionen für Patienten mit akutem Koronarsyndrom sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

*Tabelle 6.10: STA Ticagrelor- Jahrestherapiekosten von Ticagrelor und den zweckmäßigen Vergleichstherapien (Eigenberechnung mit Nierenfunktionsmessung für Ticagrelor und ohne Aufsättigungsdosen, in Anlehnung an den GBA-Beschlusstext Ticagrelor (113, S. 192f)*

Therapie	Berechnung Jahrestherapie- kosten	Jahrestherapie- kosten in £	Jahrestherapie- kosten in € (Kurs 15.12.11 £1= 1,191€)	Jahrestherapie- kosten UK in € kaufkraft- bereinigt
<b>ASS-Monotherapie</b>	£0,82/ 28Tbl x 365Dosen	£10,69	12,73€	11,47€
<b>Clopidogrel (28 Tage) + ASS</b>	£3,40/ 28Tbl x 28 Dosen + ASS-Kosten	£14,09	16,78€	15,12€
<b>Clopidogrel (1 Jahr) + ASS</b>	£3,40/ 28Tbl x 365 Dosen + ASS-Kosten	£55,01	65,51€	59,03€
<b>Ticagrelor + ASS (incl. 5x Nierenfunktions- prüfung)</b>	£54,60/ 28* x 730 Dosen + ASS-Kosten + 5x £1,34	£1440,89	1716,10€	1546,04€
<b>Prasugrel + ASS</b>	£47,56/ 28 x 365 Dosen+ ASS-Kosten	£630,67	751,13€	676,69€

\* in (114, S. 4) wird von einer Packungsgröße von 56 ausgegangen, damit würden sich die Jahrestherapiekosten auf £729,14 bzw. 868,41€ reduzieren

## Empfehlung

Das NICE (114, S. 3) empfiehlt den Einsatz von Ticagrelor in Kombination mit ASS für eine Dauer von bis zu zwölf Monaten für die Patientengruppen

A Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Nicht-ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) und

C Patienten mit ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt (STEMI), welche eine perkutane Koronarintervention (PCI) erhielten.

Die Einschränkung auf die STEMI-Patienten, die eine PCI erhielten, erfolgt, da in der PLATO-Studie STEMI-Patienten eingeschlossen wurden, bei denen die Intention zur PCI-Therapie bestand (107, S. 1046). NICE basiert seine Entscheidung auf denen durch die ERG ermittelten ICER/ QALY-Quotienten von maximal £9131/ QALY, die als kosteneffektiv angesehen werden (114, S. 21f).



## 6.2.5 Zusammenfassung Ticagrelor

Tabelle 6.11: Ticagrelor- Synopse der Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals des NICE

	Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V	Single Technology Appraisal des NICE
<b>Indikation</b>	Prävention aetherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> <li>A Instabile Angina pectoris/ NSTEMI</li> <li>B STEMI medikamentös behandelt</li> <li>C STEMI, perkutane Koronarintervention</li> <li>D STEMI, aortokoronare Bypassoperation</li> </ul>	Prävention aetherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> <li>A Instabile Angina pectoris/ NSTEMI</li> <li>B STEMI, medikamentös behandelt</li> <li>C STEMI, perkutane Koronarintervention</li> <li>D STEMI, aortokoronare Bypassoperation</li> </ul>
<b>Von HTA-Agentur festgelegte Komparatoren für HTA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A Clopidogrel + ASS</li> <li>B Clopidogrel + ASS</li> <li>C Prasugrel + ASS</li> <li>D ASS-Monotherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A Clopidogrel + ASS</li> <li>B Clopidogrel + ASS</li> <li>C Clopidogrel + ASS oder Prasugrel + ASS</li> <li>D Clopidogrel + ASS</li> </ul>
<b>Vom pharmazeutischen Unternehmer für HTA verwendete Komparatoren</b>	Clopidogrel + ASS	Clopidogrel + ASS
<b>Akzeptanz der Komparatoren durch HTA-Agentur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A ja</li> <li>B ja, aber keine Daten durch pHU eingereicht</li> <li>C nein</li> <li>D nein</li> </ul>	A-D ja
<b>Direkter Vergleich: infrage kommende/ betrachtete Studien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A PLATO-Studie, (Teilpopulation ASS≤150mg)</li> <li>B PLATO-Studie, aber keine Daten durch pHU eingereicht</li> <li>C keine</li> <li>D keine</li> </ul>	A-D Gesamtstudienpopulation PLATO-Studie
<b>Indirekter Vergleich betrachtete Studien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A keine</li> <li>B keine</li> <li>C PLATO-Studie, (Teilpopulation ASS≤150mg) und TRITON-TIMI 38 (Teilpopulation: Zulassungspopulation)</li> <li>D keine</li> </ul>	A-D keine
<b>Direkter Vergleich: für Entscheidung relevante klinische Endpunkte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A Gesamtmortalität kardiovaskuläre Mortalität Myokardinfarkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse Dyspnoe</li> <li>B keine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A-D kombinierter Primärendpunkt kombinierte Sekundärendpunkte Myokardinfarkt kardiovaskuläre Mortalität Gesamtmortalität Gesamtblutungsereignisse</li> </ul>

	C keine D keine	Non-CABG schwere Blutungsereignisse Dyspnoe Dyspnoe, welche zu Studienabbruch führt
<b>Indirekter Vergleich: für Entscheidung relevante klinische Endpunkte</b>	A keine B keine C in keinem Endpunkt (sowohl Nutzen als Schaden) signifikante Unterschiede D keine	A-D entfällt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	keine Daten	PLATO HECON-Substudie, EQ5-Werte für gesundheitsökonomische Betrachtung verwendet
<b>Gesundheits-ökonomische Betrachtung</b>	entfällt	1 Jahr Entscheidungsbaum und 39 Jahre Markov-Modell angenommener ICER von NICE: < £10000/ QALY
<b>Zusatznutzen in Dossierbewertung IQWiG</b>	A Beleg beträchtlicher Zusatznutzen B kein Zusatznutzen C kein Zusatznutzen D kein Zusatznutzen	
<b>Zusatznutzen GBA-Beschluss/ Empfehlung NICE</b>	A Beleg beträchtlicher Zusatznutzen B kein Zusatznutzen C kein Zusatznutzen (Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei Patienten mit Kontraindikationen für Prasugrel) D kein Zusatznutzen	Einsatz innerhalb des NHS für bis zu ein Jahr für Indikationen A und C
<b>Jahrestherapiekosten (Berechnung analog GBA, für UK in Euro nach Tagesumtauschkurs bei GBA-Beschluss und kaufkraftbereinigt)</b>	A 1092€ vs. 139€ B 1092€ vs. 25€ C 1092€ vs. 942€ D 1092€ vs. 11€	A-D 1546,04€ vs. 15,12-676,69€
<b>Zielpopulation für Indikation</b>	A 181.000- 221.000 B 17.000- 21.000 C 45.000-55.000 D 5000-6000	A 120.632 B und D 13.658 C 12.674
<b>GBA: Zielpopulation für Indikation(en) mit festgestellten Zusatznutzen NICE: erwartete tatsächliche Zielpopulation</b>	181.000-221.000 Patienten	bis zu 133.306 Patienten

## 6.3 Fingolimod

### 6.3.1 Kurzvorstellung Fingolimod

Fingolimod mit dem Handelsnamen Gilenya® ist ein Sphingosin-1-Rezeptor-Modulator und verhindert die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten. Es reduziert das Eindringen von Lymphozyten in das Zentralnervensystem und vermindert damit Entzündungsreaktionen im Gehirn im Rahmen der chronisch-entzündlichen Krankheit Multiple Sklerose. Die Multiple Sklerose wird nach ihrem Fortschreiten in einen schubförmigen Verlauf (schubförmige Verschlechterung), in einen primär progredienten Verlauf (von Anfang an keine Schübe, sondern kontinuierliche Verschlechterung) oder sekundär progredienten Verlauf (zu Beginn schubförmiges Fortschreiten, anschließend kontinuierliches Fortschreiten der Krankheit) untergliedert.

Gilenya® war bei Inverkehrbringen als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt (117):

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit Betainterferon. Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus mindestens einer Betainterferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht (Non-Responder), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren.
- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Seit Juni 2014 ist die Zulassung in der Art erweitert, dass Fingolimod zur Behandlung von Patienten mit hoher Krankheitslast trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, statt der zuvor festgelegten Behandlung mit Betainterferon, angezeigt ist (118).

Gilenya® wird in einer Dosierung von 0,5mg einmal täglich oral eingenommen. Alle anderen bis dahin zugelassenen Medikamente für die Basistherapie der Multiplen Sklerose stehen nicht oral zur Verfügung.

Die Zulassungen in Deutschland und Großbritannien entsprechen einander (119, 120). Die in der Zulassung von Gilenya unterteilten Patientengruppen (hohe Krankheitsaktivität vs. rasch fortschreitend) grenzen sich nicht vollständig voneinander ab. Ebenso ist die Klassifizierung der Patienten in diese Subgruppen keine typische Untergliederung zur Kategorisierung von Patienten mit Multipler Sklerose, sondern ergibt sich aus der Zulassung von Fingolimod selbst (121, S. 16f).

### **6.3.2 Dossierbewertung des IQWiG**

In die Dossierbewertung (117) geht das vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichte Dossier von Oktober 2011 ein (121–124). Das IQWiG konnte keine weiteren Studien identifizieren, die über die benannten Studien des pharmazeutischen Unternehmers hinausgingen (117, S. 8).

#### **Untersuchte Population, Indikationen, Komparatoren**

Fingolimod wird für die folgenden Patientengruppen und Indikationen hinsichtlich des Zusatznutzens im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V bewertet (117, S. 7).

- A** Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit Betainterferon: dies sind Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (engl. Relapsing Remitting Multiple Sclerosis-RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit Betainterferonen angesprochen haben,
- B** Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit Betainterferon: dies sind Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit Betainterferon erhalten haben
- C** Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS

Der Gemeinsame Bundesausschuss nimmt eine Unterteilung der Patienten mit hochaktiver Multipler Sklerose anhand der Vorbehandlung mit Betainterferonen vor (Gruppe A und B) und bezieht sich dabei auf die zum Bewertungszeitpunkt gültige Zulassung von Fingolimod, in der eine vollständige und angemessene Behandlung mit Betainterferon gefordert wird (125, S. 4).

Für die drei verschiedenen Patientengruppen ergeben sich damit unterschiedliche Komparatoren, die in der folgenden Tabelle dargestellt sind (zweckmäßige Vergleichstherapien).

*Tabelle 6.12: FNB Fingolimod- Indikationsgruppen und zweckmäßige Vergleichstherapien*

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>
<b>A Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit Betainterferon</b>	Glatirameracetat s.c.
<b>B Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit Betainterferon</b>	Betainterferon i.m.
<b>C Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS</b>	Betainterferon i.m.

Sowohl Betainterferone als auch Glatirameracetat sind als krankheitsmodifizierende Basistherapien für die Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose zugelassen (125, S. 32f). Der Gemeinsame Bundesausschuss geht von einer nahezu vergleichbaren Wirksamkeit der beiden Substanzgruppen aus und sieht beide als zweckmäßige Vergleichstherapien geeignet an. Betainterferone sind in Deutschland die üblichere Basistherapie für Multiple Sklerose (13 Millionen DDDs Betainterferone vs. 5,2 Millionen DDDs Glatirameracetat). Daher wird für Patienten mit hochaktiver remittierender Multipler Sklerose, die noch keine ausreichende Therapie mit Betainterferonen erhalten haben, sowie bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender Multiplen Sklerose Betainterferon als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (Patientengruppen B und C). Für die Gruppe A Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, die nicht auf eine vollständige und angemessene Behandlung mit Betainterferonen angesprochen haben, wird Glatirameracetat als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer nahm eine Beratung durch das IQWiG für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien wahr und bezieht sich in seinem Dossier auf die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien (121, S. 9, 125, S. 8).

### **Medizinisches Ergebnis**

In der Dossierbewertung wird auf die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Arzneimittelwirkungen eingegangen.

### Direkter Vergleich

Für die Bewertung im direkten Vergleich von Fingolimod liegt die Zulassungsstudie TRANSFORMS vor (126). In dieser wurde Fingolimod gegen Betainterferon 1 $\alpha$  (Avonex®) getestet.

Das IQWiG akzeptiert die Zulassungsstudie TRANSFORMS nicht zur Nutzenbewertung für Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose mit oder ohne vollständige und angemessene Vorbehandlung mit Betainterferonen (Patientengruppe A und B). Die Zulassung von Fingolimod fordert eine hohe Krankheitsaktivität, mit mindestens einem Schub im vergangenen Jahr, bevor es zu einer Behandlung kommen kann. In der TRANSFORMS-Studie wurden auch Patienten mit geringer Krankheitsaktivität eingeschlossen (Einschlusskriterium mindestens ein Schub im vergangenen Jahr oder mindestens zwei Schübe in den vergangenen zwei Jahren) (126). Der Anteil an in die Studie eingeschlossenen Patienten mit geringer Krankheitslast ist für das IQWiG nicht nachvollziehbar (117, S. 9). Auch sind die Definitionen der Krankheitsaktivitäten der Zulassung nicht vollständig durch die erhobenen Studiendaten abbildbar.

Die Zulassung fordert eine Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Basistherapie bei den Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. Dies war in der TRANSFORMS-Studie kein Einschlusskriterium, so dass eine Vorbehandlung in der TRANSFORMS-Studie bei Fingolimod 0,5mg nur zu 55,2% (238/431) stattgefunden hat, zumeist mit Betainterferon (50,8%, 219/431) (126). Das IQWiG selbst nennt Vorbehandlungsraten von 57% bzw. 49% mit Betainterferonen (117, S. 9). Der pharmazeutische Unternehmer legt im Modul 4 Zahlen zur Vorbehandlung vor, die von der publizierten TRANSFORMS-Studie abweichen (122, S. 74). Dort wird von 184/431 nicht vorbehandelten Patienten (42,7%) berichtet, welches im Widerspruch zu der publizierten TRANSFORMS-Studie mit einer nicht vorbehandelten Patientenpopulation von 193 (44,8%) steht (126).

Zusammenfassend geht das IQWiG davon aus, dass eine Operationalisierung der Patientengruppe B Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit Betainterferonen erhalten haben mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Betainterferon durch die Studiendaten der TRANSFORMS-Studie möglich gewesen wäre. Dies ist aber nicht durch den pharmazeutischen Unternehmer unternommen worden (117, S. 32).

Die TRANSFORMS-Studie wird somit nur für die Nutzenbewertung in der Indikation Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender Multipler Sklerose herangezogen (Patientengruppe C), siehe Tabelle 6.13.

Tabelle 6.13: FNB Fingolimod- Studienpool klinische Studien (117, Tabelle 2)

<b>Indikation</b>	<b>Studie vorgelegt</b>
<b>A Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit Betainterferon</b>	nein, keine Studie vorhanden
<b>B Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit Betainterferon</b>	nein, nach Einschätzung des IQWiG mit Daten aus TRANSFORMS abbildbar
<b>C Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS</b>	ja, TRANSFORMS-Studie

Die patientenrelevanten Endpunkte der TRANSFORMS-Studie sind die jährliche Schubrate als Primärendpunkt. Sekundäre Endpunkte sind weitere schubbezogene Endpunkte, Behinderungsprogression, Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Bei der Zulassungsstudie TRANSFORMS handelt es sich um eine gut durchgeführte randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, deren Verzerrungspotential durch das IQWiG als gering eingeschätzt wird (117, S. 15).

Die TRANSFORMS-Studie wird nur für die Population C Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS herangezogen. Nur ein Bruchteil der Studienpopulation entspricht der Klassifizierung C. Von 431 dem Fingolimod 0,5mg-Arm der TRANSFORMS-Studie zugeordneten Patienten werden nur 27 (6,2%) Patienten betrachtet. Auch im Betainterferon-Arm der Studie werden nur die 30 von 435 (6,9%) zugeordneten Patienten ausgewertet, die der Subpopulation C entsprechen.

Für den Zusatznutzen werden die in der Tabelle 6.14 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte durch das IQWiG evaluiert. Diesen Endpunkten wird ein geringes Verzerrungspotential bescheinigt, soweit nicht anders in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 6.14: FNB Fingolimod- betrachtete patientenrelevante Endpunkte

<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>In TRANSFORMS-Studie erhoben</b>	<b>Für Subgruppe C Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellt</b>
<b>Mortalität</b>	ja	ja
<b>Jährliche Schubrate</b>	ja	ja
<b>Anteil Patienten ohne Schübe</b>	ja	ja
<b>Anzahl Schübe nach Schweregrad</b>	ja	ja
<b>Anteil Patienten ohne Behinderungsprogression</b>	ja	ja
<b>Mittlere Änderung Behinderungsprogression</b>	ja	ja, mit hohen Verzerrungspotential, da Anteil nichtbetrachteter Patienten >10%
<b>Fatigue</b>	ja	nein
<b>Aktivitäten des täglichen Lebens</b>	ja	nein
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	ja	ja, mit hohen Verzerrungspotential, da Anteil nichtbetrachteter Patienten >10%
<b>Gesamtrate unerwünschte Ereignisse</b>	ja	ja
<b>Gesamtrate schwerwiegender unerwünschte Ereignisse</b>	ja	ja
<b>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben</b>	ja	ja
<b>Grippeähnliche Symptome</b>	ja	ja
<b>Bradykardie</b>	ja	ja
<b>Makulaödem</b>	ja	ja
<b>Infektionen</b>	ja	ja
<b>Reaktionen an der Injektionsstelle</b>	ja	nein, da Studie mit Dummy-Injektionen zur Verblindung (117, S. 13) und unklare Reportstruktur dieses unerwünschten Ereignisses (117, S. 25)



**Gruppe A** Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit Betainterferon

Für diese Patientengruppe liegen keine Daten für den Vergleich von Fingolimod mit Glatirameracetat vor. Ein Zusatznutzen kann durch das IQWiG nicht festgestellt werden (117, S. 25).

**Gruppe B** Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit Betainterferon

Diese Patientengruppe wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer in seinem Dossier unzureichend operationalisiert (117, S. 31ff). Ein Zusatznutzen liegt für diese Indikation nicht vor (117, S. 25).

**Gruppe C** Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS

Diese Patientengruppe wird nur durch einen geringen Teil der Studienpopulation der TRANSFORMS-Studie abgebildet. Es werden 27 mit Fingolimod 0,5mg und 30 mit Betainterferon behandelte Patienten betrachtet (6,2% vs. 6,9% der Studienpopulation). Aufgrund der geringen betrachteten Patientenzahl erfüllt die betrachtete Studienpopulation nicht die Anforderungen zur Ableitung eines Zusatznutzens aus einer einzelnen Studie (117, S. 23). Die Anforderungen sind im IQWiG Methodenpapier Version 4.1 unter 3.1.4 aufgeführt (46). Die geringen Patientenzahlen werden in der Dossierbewertung durch das IQWiG selbst kritisch diskutiert (117, S. 26). Aufgrund der geringen Patientenzahl sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den patientenrelevanten Ergebnissen feststellbar. Die Endpunkte Fatigue und Aktivitäten des täglichen Lebens werden mangels Daten nicht betrachtet (117, S. 21ff). Einzig beim patientenrelevanten Endpunkt grippeähnliche Symptome als unerwünschte Arzneimittelwirkung konnte ein signifikanter Unterschied zugunsten von Fingolimod festgestellt werden (1/27; (3,7%) Patienten mit Fingolimod 0,5mg vs. 9/30 (30%) Patienten mit Betainterferon). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Fingolimod in Bezug auf den patientenrelevanten Endpunkt grippeähnliche Symptome als nicht schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung.

Die geringen Fallzahlen und die unsichere Datenlage bei allen patientenrelevanten Endpunkten erschweren die Bewertung von Fingolimod. Ausgehend von dem Hinweis auf einen geringeren Schaden durch das verminderten Auftreten von grippeähnlichen Symptomen als nicht schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung wird Fingolimod ein Anhaltspunkt (und kein Hinweis) für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Betainterferon bei Gruppe C Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (117, S. 26) zuerkannt.

### Indirekter Vergleich

Für die Patientengruppe A Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit Betainterferonen angesprochen haben, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Glatirameracetat. Mit Glatirameracetat liegt kein direkter Vergleich vor. Der pharmazeutische Unternehmer kann keine geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich von Fingolimod und Glatirameracetat in der Patientengruppe A identifizieren. Er nimmt daher einen indirekten Vergleich für Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose unabhängig von ihrer Krankheitslast und Vorbehandlung (122, S. 57ff und 172ff) als Netzwerkanalyse vor. Das IQWiG lehnt das Vorgehen als nicht ausreichend begründet ab (117, S. 33 und S. 45ff).

### **Zusammenfassung IQWiG**

Das IQWiG sieht in seiner Dossierbewertung von Januar 2012 einen Zusatznutzen nur bei der Patientengruppe C Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS als gegeben an. Es handelt sich um einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber Betainterferon. Für die beiden anderen betrachteten Patientengruppen Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose mit oder ohne vollständige und angemessene Vorbehandlung mit Betainterferonen (Patientengruppen A und B) ergibt sich für das IQWiG kein Zusatznutzen (117, S. 27).

Die Datenlage zu Patienten mit Multipler Sklerose in Deutschland ist unsicher. Daher schließt sich das IQWiG trotz Kritik an der Methodik und den verwendeten Datenquellen bei Inzidenz und Prävalenz den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers an (117, S. 54ff).

### **6.3.3 Beschluss des GBA**

Der Gemeinsame Bundesausschuss folgt in der Bewertung des Zusatznutzens der Dossierbewertung des IQWiG. Zwischen der Dossierbewertung und dem Beschluss des GBA kam es zur Veröffentlichung eines Rote-Hand-Briefes bezüglich kardialer unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Fingolimod. Aufgrund dieses Rote-Hand-Briefes, der kleinen betrachteten Patientenzahl und der unsicheren Datenlage für Gruppe C Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS stellt der Gemeinsame Bundesausschuss für Fingolimod einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden hinsichtlich grippeähnlicher Symptome fest. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, was in Tabelle 6.15 dargestellt ist. Der Beschluss ist durch die unsichere Datenlage auf drei Jahre befristet (127).

Tabelle 6.15: FNB Fingolimod- in der Frühen Nutzenbewertung festgestellter Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Indikation	Zusatznutzen
<b>A Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit Betainterferon</b>	Zusatznutzen gegenüber Glatirameracetat nicht belegt
<b>B Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit Betainterferon</b>	Zusatznutzen gegenüber Betainterferon nicht belegt
<b>C Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS</b>	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen gegenüber Betainterferon

### Inzidenz, Prävalenz und Zielpopulation

Ebenso wie das IQWiG akzeptiert der Gemeinsame Bundesausschuss die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu Prävalenz und Inzidenz von Multipler Sklerose in Deutschland (127, S. 6). Für Multiple Sklerose in Deutschland beträgt die vermutete Inzidenz 4,2- 6,1/ 100.000. Die Prävalenz für Multiple Sklerose in Deutschland wird mit 149,1/ 100.000 angenommen. Basierend auf diesen Angaben und unter Zuhilfenahme verschiedener Publikationen entwickelt der pharmazeutische Unternehmer die Zielpopulation für die einzelnen Patientengruppen (121, S. 36ff). Der Gemeinsame Bundesausschuss schließt sich mit Rundungen den Zahlen des pharmazeutischen Unternehmers an. Dieses ist in Tabelle 6.16 dargestellt.

Tabelle 6.16: FNB Fingolimod- Zielpopulationen für die Indikationen

Indikation	Ermittelte GKV- Zielpopulation des pharmazeutischen Unternehmers (121, S. 44)	GKV- Zielpopulation nach GBA (128)
<b>A Patienten mit hochaktiver MS, vollständige Vorbehandlung mit Betainterferon</b>	4288	ca. 4300
<b>B Patienten mit hochaktiver MS, keine vollständige Vorbehandlung mit Betainterferon</b>	3682	ca. 3700
<b>C Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS</b>	1764	ca. 1500

## Jahrestherapiekosten

Neben den Kosten der Arzneimittel müssen für die Angabe der Jahrestherapiekosten auch zusätzliche notwendige Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung abgebildet sein. Der pharmazeutische Unternehmer führt für Fingolimod und die zweckmäßigen Vergleichstherapien Betainterferon und Glatirameracetat diverse zusätzliche Kontrolluntersuchungen und Impfung gegen Varicella Zoster im Rahmen der Therapien auf (121, S. 60ff). Bei Fingolimod ist eine sechsstündige kontinuierliche Überwachung auf Symptome der Bradykardie bei erstmaliger Einnahme nötig. Diese Überwachung wird ohne zusätzliche Kosten angenommen. Auch die Überwachung der Patienten bei erstmaliger Applikation von Betainterferon oder Glatirameracetat geht ohne zusätzliche Kosten ein. In der Kostendarstellung des Gemeinsamen Bundesausschuss werden nach dessen eigens gemachter Anmerkung nur die Kosten der sonstigen GKV-Leistungen, die für alle Patienten anfallen, in die Jahrestherapiekostenrechnung eingerechnet (128). Diese sind in Tabelle 6.17 dargestellt. Nicht beachtet werden die Kosten für Leberfunktionstest und Blutbildkontrollen, obgleich diese für alle Patienten, die mit Fingolimod behandelt werden, nach Fachinformation notwendig sind (119).

Tabelle 6.17: FNB Fingolimod- Jahrestherapiekosten für Fingolimod und die zweckmäßige Vergleichstherapien nach Abzug von gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten nach §130 und §130a SGB V (128)

Arzneimittel	Jahrestherapie- kosten Arzneimittel	Jahrestherapie- kosten sonstige GKV-Leistungen	Jahrestherapie- kosten je Patient
<b>Fingolimod 0,5mg täglich</b>	26.414,66€	18,05€ (ophthalmologische Kontrolle)	26.432,71€
<b>Glatirameracetat 20mg täglich</b>	16.804,08€	-	16.804,08€
<b>Betainterferon 1α einmal wöchentlich (Avonex®)</b>	18.377,02€ (52,24 Dosen) + 3,04€-9,12€ Antipyretikum	-	18.380,06€- 18.386,14€

## Zusammenfassung Beschluss des GBA

Der Gemeinsame Bundesausschuss folgt der Dossierbewertung des IQWiG und stellt keinen Zusatznutzen für Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose mit oder ohne vollständiger und angemessener Vorbehandlung mit Betainterferonen fest. Bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender Multipler Sklerose sieht er einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Betainterferonen.

### 6.3.4 Single Technology Appraisal des NICE

Die Bewertung der eingereichten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers erfolgt durch die Evidence Review Group CRD/ CHE Assessment Group des Centre of Reviews and Dissemination/ Centre of Health Economics der University of York (129). Diese Bewertung sowie die eingereichten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers selbst (130) fließen neben Aussagen von Patienten und klinischen Experten in das Single Technology Appraisal des National Institute of Health and Care Excellence ein (131). Die ERG konnte keine weiteren relevanten randomisierten klinischen Studien für ihre Einschätzung identifizieren (129, S. 23).

#### Untersuchte Population, Indikationen, Komparatoren

Fingolimod ist in Großbritannien analog der deutschen Zulassung indiziert (120). Dennoch ergeben sich in der Operationalisierung der betrachteten Population Unterschiede.

Der pharmazeutische Unternehmer formuliert drei Patientengruppen, um den Zulassungsstatus abzubilden (Übersetzung an den Text der deutschen Zulassung angepasst) (129, S. 19ff, 130, S. 79ff, 131, S. 6). Diese Gruppen unterscheiden sich von der Unterteilung im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung. Um eine bessere Verständlichkeit zu erreichen, wird der Buchstabe A nicht vergeben.

Fingolimod wird betrachtet bei Erwachsenen mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) in folgenden Patientengruppen:

**B1** Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die trotz Behandlung mit Betainterferon mindestens einen Schub im vergangenen Jahr gehabt haben und entweder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion oder mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT aufweisen

**B2** Patienten mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben trotz Behandlung mit Betainterferon

**C** Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehreren Gadolinium anreichernden Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT

Die Patientenpopulationen sind nicht klar voneinander abgrenzbar, sodass es zu Überschneidungen kommt (129, S. 20). Die nicht klar abzugrenzenden Patientengruppen stellen für die ERG einen limitierenden Faktor für die Bewertung von Fingolimod dar (129, S. 20 und S. 33ff).

Der pharmazeutische Unternehmer führt seine gesundheitsökonomische Bewertung von Fingolimod anhand von Patientenpopulation B2 durch (130, S. 195ff, 132, S. 6, 131, S. 6). Es werden ebenso die Daten zur klinischen Wirksamkeit für Subgruppe B1 dargestellt (130, S. 104ff und S. 115ff). Diese werden jedoch nicht für die gesundheitsökonomischen Betrachtungen herangezogen.

Das NICE fordert zusätzlich Daten der Subgruppe B2 aber nicht C vom pharmazeutischen Unternehmer an (129, S. 98ff).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Komparatoren zur Darstellung der klinischen Wirksamkeit sind Betainterferon und Placebo. Placebo bildet die Behandlung mit Best Supportive Care ab (130, S. 68). Für die gesundheitsökonomische Betrachtung wird als Komparator ein Betainterferon (Avonex®) gewählt (130, S. 244). Das NICE hatte für die Bewertung als weitere Komparatoren Glatirameracetat und für Subgruppe C Natalizumab definiert (132). Nach der ERG wäre für die Bewertung der klinischen Wirksamkeit in Subgruppe B2 Glatirameracetat der passendere Komparator gewesen (129, S. 21ff). Durch die anhaltend hohe Schubrate wird ein Nichtansprechen auf Betainterferon in dieser Patientenpopulation impliziert.

Die Nachvollziehbarkeit der Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers ist durch vielfach geschwärzte Bereiche eingeschränkt.

### **Medizinisches Ergebnis**

Das NICE definiert in seinem Final Scope die jährliche Schubrate, die Behinderungsprogression, die Krankheitsaktivität (beispielsweise über Fatigue darstellbar), die Mortalität, unerwünschte Ereignisse und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevante Endpunkte (132).

#### Direkter Vergleich

Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert die Studien FREEDOMS (133) und TRANSFORMS (126) als geeignete Studien zum Nachweis der klinischen Wirksamkeit von Fingolimod. FREEDOMS vergleicht Fingolimod mit Placebo (130, S. 68). Bei TRANSFORMS wird Fingolimod gegen Betainterferon getestet.

In diesen Studien waren Patienten mit und ohne Vorbehandlung durch Betainterferon, sowie Patienten mit niedrigerer Krankheitsaktivität als in der Zulassung definiert, eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert jedoch neben den Ergebnissen der Gesamtpopulation auch die Ergebnisse zur klinischen Wirksamkeit für die Subgruppen B1 und B2. Die Ergebnisse sind auszugsweise in den nachfolgenden Tabellen für die Studien FREEDOMS und

TRANSFORMS separat dargestellt. Die Patientenzahlen der Gesamtpopulation und der Subgruppen sind ebenfalls den Tabellen zu entnehmen (130, S. 76ff).

*Tabelle 6.18: STA Fingolimod- klinische Ergebnisse der TRANSFORMS-Studie, sowie Patientenzahlen*

<b>Endpunkt</b>	<b>Fingolimod 0,5mg n= 431 Subgruppe B1 n= 189 Subgruppe B2 n= 191</b>	<b>Betainterferon (Avonex®) n= 435 Subgruppe B1 n= 191 Subgruppe B2 n= 183</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Jährliche Schubrate Gesamtpopulation</b>	0,16	0,33	<0,001
<b>Jährliche Schubrate Subgruppe B1</b>	0,25	0,523	<0,001
<b>Jährliche Schubrate Subgruppe B2</b>	0,252	0,506	<0,001

Die Behinderungsprogression war in allen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich nach NICE (131, S. 7). Die genauen Angaben für die Subgruppen sind in den Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers geschwärzt (130, S. 105ff).

*Tabelle 6.19: STA Fingolimod- klinische Ergebnisse der FREEDOMS-Studie, sowie Patientenzahlen*

<b>Endpunkt</b>	<b>Fingolimod 0,5mg n= 425 Subgruppe B1 n= 88 Subgruppe B2 n= 90</b>	<b>Placebo n= 418 Subgruppe B1 n=88 Subgruppe B2 n=79</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Jährliche Schubrate Gesamtpopulation</b>	0,18	0,40	<0,001
<b>Jährliche Schubrate Subgruppe B1</b>	0,263	0,490	0,005
<b>Jährliche Schubrate Subgruppe B2</b>	0,214	0,542	<0,001
<b>Keine Behinderungsprogression Gesamtpopulation</b>	82,3%	75,9%	0,03

Die Behinderungsprogression war in den Subgruppen nach Darstellung des NICE nicht signifikant unterschiedlich (131, S. 7). Die genauen Angaben für die Subgruppen sind in den Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers geschwärzt (130, S. 115ff).

Das NICE schätzt Fingolimod als gut verträglich bezüglich seiner unerwünschten Arzneimittelwirkungen ein (131, S. 8). Es kam zu keinen Todesfällen während der Studien (131, S. 8).

### Indirekter Vergleich

Der pharmazeutische Unternehmer führt eine Mixed Treatment Comparison von 18 verschiedenen Studien zur Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose aus den Jahren 1987- 2010 durch (130, S. 129ff). Aufgrund der Heterogenität der Studien wird diese Mixed Treatment Comparison nicht weiter in die Betrachtungen einbezogen (131, S. 9).

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In den publizierten Studien FREEDOMS und TRANSFORMS werden keine Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität getroffen. Die entsprechenden Passagen in den Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers sind geschwärzt (130, S. 111 u. S.126f). In der sich anschließenden gesundheitsökonomischen Betrachtung bezieht sich der pharmazeutische Unternehmer nicht auf die innerhalb der Studien FREEDOMS und TRANSFORMS erhobenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

### **Gesundheitsökonomische Betrachtungen und Sensitivitätsanalysen**

Der pharmazeutische Unternehmer führt die gesundheitsökonomischen Betrachtungen anhand eines Markov-Modells durch, welches bereits in den Bewertungen von Natalizumab (134) und der Betainterferone (135) verwandt worden ist. Es wird auf die Patientenpopulation B2 Patienten mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben trotz Behandlung mit Betainterferon Bezug genommen. Der pharmazeutische Unternehmer begründet dies mit der bewiesenen hohen klinischen Wirksamkeit von Fingolimod in dieser Subgruppe (130, S. 197).

Bei dem Markov-Modell wird Multiple Sklerose mit den Dimensionen Krankheitsprogression, Übergang von remittierend-schubförmiger Multipler Sklerose zur sekundär progredienten Multiplen Sklerose, Schubrate, Mortalität und Abbruch der Behandlung/ unerwünschte Arzneimittelwirkungen dargestellt. Der betrachtete Zeithorizont beträgt 50 Jahre. Der pharmazeutische Unternehmer extrapoliert die Daten zur klinischen Wirksamkeit der Studien FREEDOMS (24 Monate) und der TRANSFORMS (12 Monate) auf den gesamten betrachteten Zeitraum, solange die Patienten die medikamentöse Behandlung fortsetzen (129, S. 59, 130, S. 212).

Die unbegründete Verwendung von aus der Literatur bezogenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt der in den Studien erhobenen Daten in den gesundheitsökonomischen Modellierungen wird von der ERG kritisiert (129, S. 77). Ebenso wird der herangezogenen Literatur keine hohe methodische Güte aufgrund von Selektionsbias und nicht repräsentativer Studienpopulationen zugesprochen (129, S. 77). Die Nutzwerte der einzelnen Krankheitsstadien scheinen nach der Bewertung der ERG schlecht miteinander im Verhältnis zu stehen. Einerseits kommt es teilweise trotz erhöhter Krankheitsaktivität



(abgebildet durch EDSS-Status) zu verbesserten Nutzwerten, andererseits bleiben die Nutzwerte über lange Phasen zunehmender Krankheitsaktivität der Multiplen Sklerose stabil, um dann rapide bis in negative Werte (ab EDSS 8) abzufallen. Diese Krankheitsstadien sind damit schlechter als der Zustand Tod bewertet (129, S. 78). Die Nichtverwendung der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus den Studien FREEDOMS und TRANSFORMS hat erhebliche Konsequenzen für die Modellierungen und die Kosten-Effektivitätsberechnungen. Die relevanten Daten des ERG-Berichtes stehen durch Schwärzung nicht zur Verfügung (129, S. 79ff). Die Nicht-Verwendung der Daten aus FREEDOMS und TRANSFORMS wirkt sich reduzierend auf das ermittelte inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (ICER) aus. Die ERG kritisiert die verwendeten Annahmen und das Markov-Modell in diversen Aspekten. Der angenommene EDSS-Status zu Beginn der Behandlung hat wesentlichen Einfluss auf die Modellierungen. Bei Vergleichen zwischen den in FREEDOMS und TRANSFORMS erhobenen Daten zu Krankheitsprogression und Schubraten zeigen sich große Unterschiede mit den angenommenen Verläufen der Multiplen Sklerose im Modell auf. Die ERG akzeptiert das vorgelegte Markov-Modell nicht (129, S. 47ff). Eine interne oder externe Validierung der verwendeten Annahmen hat laut der ERG nicht in ausreichendem Maße stattgefunden. Die ERG führt eigene Modellierungen durch (129, S. 98ff).

Der pharmazeutische Unternehmer gibt für die Subgruppe B2 Patienten mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben trotz Behandlung mit Betainterferon einen ICER von £55.634/ QALY an (130, S. 263). Vorgreifend sei bereits hier erwähnt, dass Fingolimod innerhalb des NHS unter einem rabattierten, vertraulichen Preis zugänglich sein wird. Der ICER ausgehend von diesem Preis beträgt £10.839/ QALY (131, S. 12).

Bei der von der ERG geforderten Analyse der Patientenpopulation B2 aber nicht C beträgt der ICER £18.741/ QALY (129, S. 93).

Die Modellierungen des pharmazeutischen Unternehmers gehen von einer fortwährenden klinischen Wirksamkeit von Fingolimod aus. Unter der Annahme, dass die Behandlungseffekte nicht dauerhaft fortbestehen, sondern sich beispielweise nach zwei Jahren um 50% reduzieren, erhöht sich der ICER in Patientenpopulation B2 auf £ 85.266/ QALY (129, S. 92). Ebenso beeinflusst der betrachtete Zeithorizont die Kostenbetrachtungen erheblich. Falls, wie in anderen Technology Appraisals zur Multiplen Sklerose, ein Zeithorizont von 20 Jahren gewählt wird, so beträgt der ICER für die Subgruppe B2 £ 64.280/ QALY (129, S. 101). Ein von NICE definierter Komparator ist Best Supportive Care, bei der keine Arzneimittel zum Einsatz kommen (132). Wenn Fingolimod gegen diesen Komparator verglichen wird, so ergibt sich für Subgruppe B2 ein ICER von £94.094/ QALY (129, S. 101).

Der pharmazeutische Unternehmer führt deterministische und probabilistische Sensitivitätsanalysen durch (130, S. 263ff). In der deterministischen Sensitivitätsanalyse wird

dargestellt, dass die ermittelten Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse (ICER) vor allem von den Krankheitsprogressionen unter der Behandlung mit Fingolimod beziehungsweise Betainterferon abhängen. Je nach angenommenen Grad der Krankheitsprogression kann Fingolimod von Betainterferon dominiert werden oder der ICER für Fingolimod beläuft sich auf niedrige £6132/ QALY (130, S. 263). In der probabilistischen Sensitivitätsanalyse wird bei 5000 angenommenen Szenarien in 26% der Fälle ein ICER von unter £30.000/ QALY und in 50% der Fälle ein ICER von unter £68.000/ QALY ermittelt (130, S. 265f).

Im Rahmen des Technology Appraisal Prozesses wird vom pharmazeutischen Unternehmer eine neue Modellierung verlangt, die die Hauptkritikpunkte der Evidence Review Group am ursprünglichen Modell adressiert. In diesem neuen Modell ergibt sich in Patientenpopulation B2 gegenüber Beta-Interon (Avonex) ein ICER von £17.275/ QALY. Beim Vergleich von Fingolimod gegenüber allen anderen Komparatoren, gewichtet nach ihrem Versorgungsanteil beträgt der ICER £27.820/ QALY (131, S. 13f).

### **Inzidenz, Prävalenz, Zielpopulation**

Die angenommene Inzidenz für Multiple Sklerose in Großbritannien beträgt 3,4/ 100.000 bei Männern und 7,4/ 100.000 bei Frauen. Die Prävalenz liegt bei 110/ 100.000. Ausgehend von den Prävalenzraten und dem Verteilungsmuster der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose gegenüber den anderen Formen der Krankheit und unter Beachtung der Zulassungssituation von Fingolimod geht der pharmazeutische Unternehmer von einer Zielpopulation von 3604 Patienten im Jahr 2012 aus, die für eine Behandlung mit Fingolimod infrage kommen (130, S. 278ff). Das NICE selbst nimmt eine Zielpopulation von 3501 Patienten an (136).

### **Jahrestherapiekosten**

Der pharmazeutische Unternehmer stellt die von ihm in den Modellierungen angenommen Kosten in seinen Unterlagen dar (130, S. 242ff). Bei Fingolimod ist neben den Arzneimittelkosten auch eine sechsstündige kontinuierliche Überwachung auf Symptome der Bradykardie bei der erstmaligen Einnahme nötig. Diese Überwachung ist preislich bewertet. Auch der Überwachung von Patienten bei erstmaliger Applikation von Betainterferon oder Glatirameracetat sind Kosten zugeordnet.

Die Jahrestherapiekosten werden in Tabelle 6.20 in Anlehnung an den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses unter Beachtung der Preise des im nächsten Abschnitt erläuterten „Multiple Sclerosis Risk Sharing Schemes“ (MSRSS) für Betainterferon (Avonex®) und Glatirameracetat dargestellt. Da für Fingolimod ein vertraulicher Rabatt vereinbart ist, handelt es sich in der Darstellung um den ursprünglichen Listenpreis. Der gewährte Rabatt auf Fingolimod muss erheblich sein, da der ICER von Fingolimod gegenüber

Betainterferon (Avonex) von £55.634/ QALY auf £10.839/ QALY nach Rabattgewährung sinkt (131, S. 12).

*Tabelle 6.20: STA Fingolimod- Jahrestherapiekosten für Fingolimod und den Komparatoren in Großbritannien (eigene Berechnungen)*

<b>Arzneimittel</b>	<b>Jahres- therapie- kosten Arzneimittel</b>	<b>Jahres- therapie- kosten sonstige Leistungen analog GBA- Beschluss</b>	<b>Jahres- therapie- kosten je Patient in £</b>	<b>Jahres- therapie- kosten je Patient in € (Kurs 29.03.12 £1= 1,198€)</b>	<b>Jahres- therapie- kosten je Patient in € (kaufkraft- bereinigt)</b>
<b>Fingolimod 0,5mg täglich (nicht rabattiert)</b>	£19.175	£180 (ophthal- mologische Kontrolle)	£19.355	23.187,29€	20.889,45€
<b>Glatirameracetat 20mg täglich (MSRSS)</b>	£5823	-	£5823	6975,95€	6284,64€
<b>Betainterferon 1a einmal wöchentlich (Avonex®) (MSRSS)</b>	£8502 ohne Anti- pyretikum	-	£8502	10.185,40€	9176,03€

## Empfehlung

Betainterferone und Glatirameracetat hatten in einem im Jahr 2002 durchgeführten Multiple Technology Appraisal (135) keine Empfehlung von NICE für einen Einsatz innerhalb des britischen Gesundheitssystem NHS bekommen. Daraufhin kam es zu einer Einigung verschiedener pharmazeutischer Unternehmer und des britischen Gesundheitsministeriums über die Auflage eines Multiple Sclerosis Risk Sharing Schemes (137). Die im MSRSS vereinbarte akzeptable inkrementelle Kosteneffektivitätsschwelle (ICER) ist £36.000/ QALY und liegt damit weiterhin über dem Schwellenwert von £20.000- £30.000/ QALY, der in den Methoden von NICE (67, S. 73f) festgelegt ist.

Das Technology Appraisal Committee sieht sich aufgrund der eingereichten Unterlagen nur in der Lage eine Empfehlung für die Patientengruppe B2 Patienten mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben trotz Behandlung mit Betainterferon abzugeben. Nur für diese Patientenpopulation wurden Daten sowohl zur klinischen Wirksamkeit als auch zur gesundheitsökonomischen Bewertung eingereicht (131, S. 23).

Während des Technology Appraisal Prozesses konnten der pharmazeutische Unternehmer und die Evidence Review Group keine Einigung über das methodische Vorgehen bei den Modellierungen erlangen (131, S. 29).

Aufgrund des Umstandes, dass Betainterferone und Glatirameracetat über das Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme zugänglich sind, gewährt NICE in diesem Ausnahmefall den Einsatz von Fingolimod bei Erwachsenen mit schubförmig-remittierender Multiplen Sklerose für Patientenpopulation B2 Patienten mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben trotz Behandlung mit Betainterferon. Der pharmazeutische Unternehmer stimmt einem Patient Access Scheme mit einem rabattierten und vertraulichen Preis zu (131, S. 31).

Das Technology Appraisal Committee fordert die Entwicklung eines neuen Modells für das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose, welches auf einer britischen Patientenkohorte und deren Krankheitsverläufen basiert. In diesem Modell sollen alle Therapieoptionen gewürdigt werden (131, S. 31). Dieses Modell liegt vor (138).

### 6.3.5 Zusammenfassung Fingolimod

Tabelle 6.21: Fingolimod- Synopse der Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals des NICE

	Frühe Nutzenbewertung nach §35a GB V	Single Technology Appraisal des NICE
<b>Indikation</b>	hochaktive schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose bei Erwachsenen A Patienten mit hoher Krankheitslast trotz <b>vollständiger und angemessener</b> Behandlung mit Betainterferon B Patienten mit hoher Krankheitslast trotz Behandlung mit Betainterferon C Patienten mit rasch fortschreitender schwerer remittierend verlaufender Multiple Sklerose	hochaktive schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose bei Erwachsenen A entfällt B Patienten mit hoher Krankheitslast trotz Behandlung mit Betainterferon- in zwei Subgruppen unterteilt- B1 (mindestens ein Schub) und B2 (unveränderte oder vermehrte Schubrate) C Patienten mit rasch fortschreitender schwerer remittierend verlaufender Multiple Sklerose
<b>Von HTA-Agentur festgelegte Komparatoren für HTA</b>	A Glatirameracetat B Betainterferon C Betainterferon	B und C Glatirameracetat Betainterferon optimierte Überwachung, ohne Einsatz von krankheitsmodifizierenden Medikamenten bei C zusätzlich Natalizumab
<b>Vom pharmazeutischen Unternehmer für HTA verwendete Komparatoren</b>	A Glatirameracetat B Betainterferon C Betainterferon	B und C Betainterferon und Placebo
<b>Akzeptanz der Komparatoren durch HTA-Agentur</b>	ja	ja
<b>Direkter Vergleich: betrachtete/ infrage kommende Studien</b>	A keine, da Patientenkollektiv TRANSFORMS nicht entspricht B TRANSFORMS-Studie, aber keine Daten durch phU eingereicht C TRANSFORMS-Studie	TRANSFORMS (Fingolimod vs. Betainterferon) und FREEDOMS (Fingolimod vs. Placebo)
<b>Indirekter Vergleich betrachtete/ infrage kommende Studien</b>	keine	keine
<b>Direkter Vergleich: für Entscheidung relevante klinische Endpunkte</b>	grippeähnliche Symptome	jährliche Schubrate

<b>Indirekter Vergleich: für Entscheidung relevante klinische Endpunkte</b>	entfällt	entfällt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	in TRANSFORMS-Studie erhoben	In TRANSFORMS und FREEDOMS-Studie erhoben, nicht publiziert, nicht für gesundheitsökonomische Betrachtung verwandt, dort Daten aus der Literatur verwendet
<b>Gesundheits- ökonomische Betrachtung</b>	entfällt	- Markov-Modell über 50 Jahre mit Daten aus FREEDOMS (24 Monate) und TRANSFORMS (12 Monate) nicht akzeptiert - keine Einigung über Modell - Auftrag von NICE: Modellentwicklung
<b>Zusatznutzen in Dossierbewertung IQWiG</b>	A Zusatznutzen nicht belegt B Zusatznutzen nicht belegt C Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen	
<b>Zusatznutzen GBA- Beschluss/ Empfehlung NICE</b>	A Zusatznutzen nicht belegt B Zusatznutzen nicht belegt C Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen	Einsatz innerhalb des NHS für B2 im Rahmen eines Patient Access Scheme
<b>Jahrestherapiekosten (Berechnung analog GBA, für UK in Euro nach Tagesumtauschkurs bei GBA-Beschluss und kaufkraftbereinigt)</b>	Fingolimod: 26.432,71€ Glatirameracetat: 16.804,08€ Betainterferon: 18.380,06- 18.386,14€	Fingolimod: 20.889,45€ (nicht rabattiert), rabattierter Preis nicht bekannt Glatirameracetat: 6284,64€ Betainterferon: 9176,03€
<b>Zielpopulation für Indikation</b>	A ca. 4300 Patienten B ca. 3700 Patienten C ca. 1500 Patienten	21.311 Patienten
<b>GBA: Zielpopulation für Indikation(en) mit festgestellten Zusatznutzen NICE: erwartete tatsächliche Zielpopulation</b>	1500 Patienten	3501 Patienten

## 6.4 Cabazitaxel

### 6.4.1 Kurzvorstellung Cabazitaxel

Cabazitaxel mit dem Handelsnamen Jevtana® gehört zur antineoplastisch wirksamen Gruppe der Taxane, die den Abbau des Mikrotubuli-Apparates während der Zellteilung stört und somit zum Zelluntergang führt (139). Cabazitaxel ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zugelassen zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind (139). Jevtana® wird in einer Dosis von 25mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle 21 Tage intravenös appliziert. Zytostatika werden üblicherweise über die Körperoberfläche, in die sowohl Größe als auch Gewicht des Patienten einfließen, dosiert. Es wird zusätzlich die Einnahme von Prednison oder Prednisolon 10mg täglich zur Verringerung von unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Fachinformation gefordert (139).

Die Zulassungen in Deutschland und Großbritannien entsprechen einander (139, 140).

### 6.4.2 Dossierbewertung des IQWiG

In die Dossierbewertung (141) geht das vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichte Dossier von September 2011 ein (142–145). Das IQWiG konnte keine weiteren Studien identifizieren, die über die benannten Studien des pharmazeutischen Unternehmers hinausgingen (141, S. 9).

#### Untersuchte Population, Indikationen, Komparatoren

Cabazitaxel wird für Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom nach Vorbehandlung mit Docetaxel im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V bewertet (141, S. 7).

Dafür unterteilt das IQWiG in zwei Patientenkollektive. Die erste Gruppe umfasst die Patienten mit hormonrefraktärem, metastasiertem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt. Diese Patientengruppe wird als Best Supportive Care population bezeichnet (141, S. 7). Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (146, S. 26) für diese Patientengruppe ist die palliative Behandlung mit Steroiden sowie Best Supportive Care. Als Best Supportive Care wird die bestmögliche, patientenindividuell angepasste, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität verstanden.

Die zweite Gruppe umfasst Patienten mit hormonrefraktärem, metastasiertem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen. Diese Patientengruppe wird als Docetaxel-Retherapie-Population bezeichnet (141, S. 7). Die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientengruppe ist Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

Aus der zusammenfassenden Dokumentation (146, S. 26f) wird ersichtlich, dass der Gemeinsame Bundesausschuss nachträglich die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, die während der Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, geändert hat. Dieses Patientenkollektiv war mit Beschluss vom 28.11.2011 des Unterausschusses Arzneimittels der Docetaxel-Retherapie-Population mit Docetaxel als zweckmäßiger Vergleichstherapie (trotz Progress unter Docetaxel-Therapie) zugeordnet worden. Erst am 20.03.2012 und damit nach Abschluss der Frühen Nutzenbewertung durch das IQWiG im Januar 2012, bestimmte der Unterausschuss Arzneimittel, dass diese Patientengruppe der Best Supportive Care population zugeordnet wird, da für sie eine Retherapie mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt.

### **Medizinisches Ergebnis**

In der Dossierbewertung wird auf die patientenbezogenen Endpunkte Mortalität, Morbidität, krankheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Arzneimittelwirkungen eingegangen.

#### Direkter Vergleich

Für die Patienten in der Docetaxel-Retherapie-Population wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für die Frühe Nutzenbewertung eingereicht. Es fand somit keine Frühe Nutzenbewertung für diese Population statt (141, S. 10).

In der Patientengruppe mit Tumorprogress nach stattgefundener Docetaxel-Behandlung, bei der die erneute Behandlung mit Docetaxel möglich sei, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel. Schwierigkeit bereitet in dieser Population die Frage, ab wann von einer Docetaxel-Resistenz des Patienten auszugehen ist. Eine Rolle hierfür spielt der zeitliche Abstand zwischen der Docetaxel-Therapie und dem Auftreten des Progresses. Je geringer der zeitliche Abstand, desto wahrscheinlicher ist eine Docetaxel-Resistenz, bei der eine Retherapie mit Docetaxel nicht infrage kommt. Ein einheitlich definierter minimaler Schwellenwert für den zeitlichen Abstand zwischen Docetaxel-Therapie und Tumorprogress existiert nicht (141, S. 33), so dass das Patientenkollektiv Docetaxel-Retherapie-Population letztendlich unklar definiert bleibt.

Der pharmazeutische Unternehmer klassifiziert die Zulassungsstudie TROPIC (147) als geeignet für die Nutzenbewertung von Cabazitaxel. In dieser wird die Intervention Cabazitaxel



und Prednison/ Prednisolon und Best Supportive Care mit dem Komparator Mitoxantron und Prednison/ Prednisolon und Best Supportive Care verglichen.

Das IQWiG beschäftigt sich ausführlich mit der Frage, inwieweit die prinzipielle Behandlung aller Patienten des Vergleichsarmes der TROPIC-Studie mit Mitoxantron noch den Vorgaben der Best Supportive Care, bei der ein patientenindividuelles Behandlungskonzept gefordert ist, entspricht (141, S. 42f). Mitoxantron hat in vorherigen Studien keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben gezeigt. In Ermangelung anderer Studien (141, S. 9) wird die TROPIC-Studie für die Subgruppe Best Supportive Care population, bei der eine weitere Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt, herangezogen (141, S. 8). Es handelt sich um eine offene, kontrolliert randomisierte Studie (141, S. 10). Das offene Studiendesign ergibt sich nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus den unterschiedlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungsprofilen der zu vergleichenden Interventionen. Dies unterminiert eine Verblindung (146, S. 52). Das offene Studiendesign wird vom IQWiG als Quelle für Verzerrungspotential auf Endpunktebene angesehen. Die Einschätzung der Verzerrungspotentiale für die einzelnen betrachteten Endpunkte ist in Tabelle 6.22 dargestellt.

*Tabelle 6.22: FNB Cabazitaxel- Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die TROPIC-Studie (141, Tabelle 8)*

<b>Endpunkt</b>	<b>Verzerrungspotential</b>
<b>Gesamtüberleben</b>	hoch
<b>Veränderung des PPI-Scores (Schmerz)</b>	hoch
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	nicht erhoben in TROPIC-Studie
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	niedrig
<b>Unerwünschte Ereignisse CTCAE<math>\geq</math>3</b>	niedrig
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>	niedrig
<b>Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen</b>	niedrig

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als hoch eingestuft, da im Sinne des Intention to treat Patienten, die nach vorzeitiger oder regulärer Beendigung der Studienmedikation eine weitere Therapie aufnehmen, in die Bewertung des Studienarmes einfließen. Aufgrund der Betrachtung der tatsächlich aufgenommenen weiteren Therapien der Patienten sieht das IQWiG die Ergebnissicherheit dieses Endpunktes als nicht gefährdet an (141, S. 44f). Das offene Studiendesign führt ebenso zu einem hohen Verzerrungspotential bei der Erhebung des subjektiv bewerteten PPI-Scores für die Schmerzmessung (141, S. 16). Zusammenfassend geht das IQWiG dennoch von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene aus (141, S. 14).

Für die Bewertung von Cabazitaxel steht die TROPIC-Studie (147) zur Verfügung. Diese erfüllt nach IQWiG nicht die besonderen Voraussetzungen für eine Studie, durch welche statt eines Hinweises ein Beleg für den Zusatznutzen erbracht werden kann (141, S. 20, 46, S. 36ff).

Die in der TROPIC-Studie erhobenen Endpunkte Mortalität, PPI-Score zur Schmerzerhebung als Maß für die Morbidität sowie die unerwünschten Arzneimittelwirkungen fließen in die Bewertung von Cabazitaxel ein. Im Rahmen der TROPIC-Studie sind keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst worden. Diese stehen der Frühen Nutzenbewertung folglich nicht zur Verfügung (141, S. 17ff).

Die Daten für Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse für das gesamte Patientenkollektiv sind in Tabelle 6.23 dargestellt.

Tabelle 6.23: FNB Cabazitaxel- Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der TROPIC-Studie (141, nach Tabelle 9 und 10)

	<b>Cabazitaxel/ Prednison/ Best Supportive Care</b>		<b>Mitoxantron/ Prednison/ Best Supportive Care</b>		<b>Cabazitaxel/ Prednison/ Best Supportive Care vs. Mitoxantron/ Prednison/ Best Supportive Care</b>	
<b>Mortalität</b>						
	Gesamt N	Median [95%-KI] Monate	Gesamt N	Median [95%-KI] Monate	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
<b>Gesamtüberleben</b>	378	15,1 [14,1; 16,3]	377	12,7 [11,6; 13,7]	0,70 [0,59; 0,83]	<0,001
<b>Morbidität</b>						
<b>PPI-Score (Schmerz)</b>	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
<b>Verbessert</b>	333	71 (21,3)	324	59 (18,2)	0,94	0,658
<b>Unverändert</b>		154 (46,2)		161 (49,7)	[0,70; 1,25]	
<b>Verschlechtert</b>		108 (32,4)		104 (32,1)		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	Keine Daten verfügbar.					
<b>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen</b>						
	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	371	355 (95,7)	371	328 (88,4)	1,08 [1,04; 1,13]	<0,001
<b>Unerwünschte Ereignisse der CTCAE, Grad <math>\geq 3</math></b>	371	213 (57,4)	371	146 (39,4)	1,46 [1,25; 1,70]	<0,001
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>	371	145 (39,1)	371	77 (20,8)	1,88 [1,49; 2,38]	<0,001
<b>Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen</b>	371	68 (18,3)	371	31 (8,4)	2,19 [1,47; 3,27]	<0,001

Das Gesamtüberleben der Gesamtpopulation als Primärendpunkt der Studie ist statistisch signifikant verlängert von 12,7 auf 15,1 Monate ( $p$ -Wert  $< 0,001$ ). Das IQWiG unternimmt eine post-hoc Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben getrennt für Patienten von mindestens 65 Jahren und für Patienten jünger 65 Jahre. Diese Subgruppenanalyse wird durchgeführt, da für dieses Merkmal ein positiver Interaktionstest  $0,05 < p < 0,2$  für Effektunterschiede vorliegt (141, S. 21ff und S.49ff). Bei der Subgruppenanalyse kommt das IQWiG zu den in Tabelle 6.24 dargestellten Ergebnissen.

Tabelle 6.24: FNB Cabazitaxel- Subgruppenergebnis Gesamtüberleben nach Alter in der TROPIC-Studie (141, Tabelle 12)

Subgruppen-merkmal	Behandlungsarm	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI]	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Inter-aktionstest p-Wert
Alter < 65 Jahre	Cabazitaxel/ Prednison/ Best Supportive Care	133	15,1 [13,9; 16,5]	0,81 [0,61; 1,08] 0,1461	0,110
	Mitoxantron/ Prednison/ Best Supportive Care	162	13,3 [12,0; 15,6]		
Alter ≥65 Jahre	Cabazitaxel/ Prednison/ Best Supportive Care	245	15,0 [13,6; 17,3]	0,62 [0,50; <b>0,78</b> ] <0,001	
	Mitoxantron/ Prednison/ Best Supportive Care	215	12,1 [10,6; 13,6]		

Für Patienten von 65 Jahren oder älter ist das Gesamtüberleben bei 15,0 vs. 12,1 Monaten medianer Überlebenszeit statistisch signifikant verlängert. Das IQWiG geht bei der Patientengruppe 65 Jahre und älter von einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen aus (141, S. 24). Das Ausmaß erheblich für den Zusatznutzen ergibt sich aus dem Wert des oberen Konfidenzintervall von 0,78 für das Gesamtüberleben in dieser Subgruppe. Dieser ist kleiner als der festgelegte Schwellenwert von 0,85 für die Kategorie Gesamtmortalität zum Erreichen dieser Nutzenkategorie (46, S. 50ff).

Bei Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, ist das Gesamtüberleben bei 15,1 vs. 13,3 Monaten medianer Überlebenszeit statistisch nicht signifikant verlängert. Aufgrund von Unsicherheit in der Datenlage bei Subgruppenanalysen wird die Ergebnissicherheit in dieser Subgruppe von Hinweis zu Anhaltspunkt herabgestuft. Ebenso ist das Ausmaß des Zusatznutzens in dieser Subgruppe nicht quantifizierbar, es ist maximal beträchtlich (141, S. 22).

Für den Parameter Morbidität wird der PPI-Score zur Schmerzerfassung betrachtet. Dieser ist in beiden Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Ein Zusatznutzen ist für das IQWiG nicht belegt (141, S. 21).

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der TROPIC-Studie keine Daten erhoben. Somit ist ein Zusatznutzen für diesen Parameter nicht belegt (141, S. 18).

Die unerwünschte Arzneimittelwirkungen unterscheiden sich deutlich zwischen der Cabazitaxel/ Prednison/ Best Supportive Care-Gruppe und der Mitoxantron/ Prednison/ Best Supportive Care-Gruppe. Sowohl bei der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen, als auch den unerwünschten Ereignissen CTCAE Grad  $\geq 3$ , den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und den Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse liegen jeweils statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten Cabazitaxels vor (siehe Tabelle 6.25). Eine Subgruppenanalyse des Parameters Alter wurde nicht durchgeführt, da es in den Studienberichten keine Hinweise auf Unterschiede in den unerwünschten Arzneimittelwirkungsraten zwischen den Altersgruppen gab. In der Zusammenschau der unerwünschten Ereignisse ergibt sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch Cabazitaxel (141, S. 19ff).

In der nachfolgenden Tabelle 6.25 sind die relativen Risiken mit 95% Konfidenzintervall für die betrachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen und ihre Reziproken zusammengestellt. Die Reziproken und deren obere Konfidenzintervalle sind zur Feststellung des Schadensmaßes nötig. Es finden sich ebenso die Schwellenwerte für die oberen Konfidenzintervalle, die für die jeweilige Kategorisierung gültig sind.

Tabelle 6.25: FNB Cabazitaxel- Ausmaß des Zusatznutzen auf Endpunktebene – Darstellung des Schadensmaßes (141, Tabelle 13)

<b>Unerwünschte Arzneimittelwirkung</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI] Ereignisanteil Cabazitaxel/ Prednison/ Best Supportive Care vs. Mitoxantron/ Prednison/ Best Supportive Care</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI] Ereignisanteil Mitoxantron/ Prednison/ Best Supportive Care vs. Cabazitaxel/ Prednison/ Best Supportive Care (Reziproke)</b>	<b>Ableitung des Schadensmaßes (anhand obere Grenze des KI)</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	RR 1,08 [1,04; 1,13] 95,7% vs. 88,4%	RR 0,93 [0,88; <b>0,96</b> ] 88,4% vs. 95,7% p<0,001	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/ schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen KI <sub>0</sub> ≥ 0,9 Größerer/ geringerer Schaden nicht belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse der CTCAE, Grad ≥ 3</b>	RR 1,46 [1,25; 1,70] 57,4% vs. 39,4%	RR 0,68 [0,59; <b>0,80</b> ] p<0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende/ schwere Unerwünschte Arzneimittelwirkungen 0,75<KI <sub>0</sub> <0,90 Ausmaß: beträchtlich
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>	RR 1,88 [1,49; 2,38] 39,1% vs. 20,8%	RR 0,53 [0,42; <b>0,67</b> ] p<0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende/ schwere Unerwünschte Arzneimittelwirkungen KI <sub>0</sub> <0,75 Ausmaß: erheblich
<b>Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen</b>	RR 2,19 [1,47; 3,27] 18,3% vs. 8,4%	RR 0,46 [0,31; <b>0,68</b> ] p<0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/ schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 Ausmaß: beträchtlich

Ableitung Ausmaß für

*schwerwiegende/ schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen: erheblich bei KI<sub>0</sub>< 0,75 und ΔRR>5%;  
beträchtlich bei KI<sub>0</sub><0,9, gering bei KI<sub>0</sub><1*

*nicht schwerwiegende/ schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen: erheblich nicht besetzt, beträchtlich bei KI<sub>0</sub><0,8, gering bei KI<sub>0</sub><0,9 (46, S. 50ff)*

Für den Zusatznutzen von Cabazitaxel ergeben sich für die zwei durch das IQWiG betrachteten Subpopulationen der Best Supportive Care population, die in Tabelle 6.26 dargestellten Ergebnisse.

*Tabelle 6.26: FNB Cabazitaxel- Zusammenschau der positiven und negativen Effekte für die Bewertung von Cabazitaxel/ Prednison/ Best Supportive Care in der Best Supportive Care population, positive Effekte nach Alterssubgruppen getrennt (141, Tabellen 14 und 15)*

Positive Effekte	Negative Effekte
für Patienten $\geq 65$ Jahre: Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen (Mortalität: Gesamtüberleben)	Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende/ schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen: unerwünschte Ereignisse der CTCAE, Grad $\geq 3$ )
Für Patienten $< 65$ Jahre: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen; Ausmaß nicht quantifizierbar (Mortalität: Gesamtüberleben)	Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: erheblich (schwerwiegende/ schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen: schwere unerwünschte Ereignisse)
	Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende/ schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen)

Für beide Altersgruppen ergeben sich positive und negative Effekte. In der Altersgruppe Patienten  $\geq 65$  Jahre stehen sich positive und negative Effekte gleicher Ergebnissicherheit (jeweils Hinweis) gegenüber. Das IQWiG mindert aufgrund der Hinweise auf erhebliche und beträchtliche Schadenseffekte, den Nutzen von Cabazitaxel von erheblich zu beträchtlich ab (141, S. 26). Eine genauere Begründung dieses Vorgehens erfolgt in keinem der öffentlich zugänglichen Dokumente. In der Altersgruppe Patienten  $< 65$  Jahre steht der positive Effekt eines Anhaltspunktes (Ausmaß nicht quantifizierbar) für ein verlängertes Gesamtüberlebens den Hinweisen auf erhebliche und beträchtliche Schadenseffekte gegenüber. Das IQWiG sieht sich nicht in der Lage zu bewerten, inwieweit die Schadenseffekte den Zusatznutzen in dieser Patientengruppe aufwiegen. Es geht daher weiterhin von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen nicht quantifizierbaren Ausmaßes für Patienten jünger 65 Jahre aus (141, S. 27).

Für die Docetaxel-Retherapie-Population liegen keine Studienergebnisse vor, daher ist ein Zusatznutzen nicht belegt (141, S. 27f).

Zusammenfassend sind in Tabelle 6.27 das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen von Cabazitaxel in den verschiedenen betrachteten Patientengruppen dargestellt.

*Tabelle 6.27: FNB Cabazitaxel- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen von Cabazitaxels (141, Tabelle 16)*

Population	Subgruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Vergleich	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
<b>Best Supportive Care Population</b>	Alter <65Jahre	palliative Behandlung mit Steroiden sowie Best Supportive Care	Cabazitaxel/ Prednison/ Best Supportive Care vs. Mitoxantron/ Prednison/ Best Supportive Care	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich)
<b>Best Supportive Care Population</b>	Alter ≥65Jahre	palliative Behandlung mit Steroiden sowie Best Supportive Care	Cabazitaxel/ Prednison/ Best Supportive Care vs. Mitoxantron/ Prednison/ Best Supportive Care	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Docetaxel-Retherapie-Population</b>		Docetaxel in Kombination mit Prednison/ Prednisolon	Cabazitaxel in Kombination mit Prednison/ Prednisolon vs. Docetaxel in Kombination mit Prednison/ Prednisolon	Zusatznutzen nicht belegt

#### Indirekter Vergleich

Für einen indirekten Vergleich wurden keine weiteren Studien identifiziert. Ein indirekter Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Cabazitaxel findet nicht statt (141, S. 38).

#### **Zusammenfassung IQWiG**

Das IQWiG attestiert Cabazitaxel in Kombination mit Prednisolon/ Prednison in der Best Supportive Care population, in der für die Patienten eine Retherapie mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, einen Zusatznutzen. In der Patientensubgruppe ≥ 65 Jahre wird dieser Zusatznutzen in der Ergebnissicherheit Hinweis und mit dem Ausmaß beträchtlich festgestellt. Eine Abwertung des Zusatznutzens von erheblich zu beträchtlich hat aufgrund der ausgeprägten unerwünschten Wirkungen Cabazitaxels stattgefunden. In der Patientensubgruppe Best Supportive Care Population jünger 65 Jahre wird ein Zusatznutzen mit der Ergebnissicherheit Anhaltspunkt, mit nicht quantifizierbaren Ausmaß festgestellt. Ursache hierfür war, dass die Datenlage bei Subgruppenanalysen mit höhere Unsicherheit behaftet ist. Für die Patienten der Docetaxel-Retherapie-Population für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel noch infrage kommt, ist aufgrund fehlender Studiendaten ein Zusatznutzen nicht belegt. Die Docetaxel-

Retherapie-Population ist wegen Unklarheiten zur Definition der Docetaxel-Resistenz ein nicht klar umrissenes Patientenkollektiv.

Das IQWiG lehnt die Angaben zur Epidemiologie des metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatakarzinoms des pharmazeutischen Unternehmers als Unterschätzung ab (141, S. 55ff). Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommen Modellierungen sind nicht nachvollziehbar (141, S. 55ff, 143, S. 47ff, 144, S. 47ff). Der pharmazeutische Unternehmer geht von einer jährlichen Zielpopulation von 3388 gesetzlich versicherten Patienten aus (144, S. 47). Das IQWiG hingegen bezieht sich auf die epidemiologischen Betrachtungen aus der Frühen Nutzenbewertung von Abirateronacetat, welches für die gleiche Indikation zugelassen ist, und nimmt eine jährliche Zahl von bis zu 9200 infrage kommenden Patienten an (141, S. 63, 148, S. 54f).

Das IQWiG kritisiert, dass eine Kostenbetrachtung für den Komparator Docetaxel nicht stattgefunden hat. Auch sind in die Kostenbetrachtung zusätzlich notwendige Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung, beispielweise Bluttests, nicht eingeflossen. Dies beeinflusst die Kostenbetrachtung des einzelnen behandelten Patienten insgesamt nur marginal. Aufgrund der unterschätzten Zielpopulation des pharmazeutischen Unternehmers für Cabazitaxel sind die angegebenen Jahrestherapiekosten nach Einschätzung des IQWiG zu niedrig. (141, S. 64).

### **6.4.3 Beschluss des GBA**

Der Gemeinsame Bundesausschuss bescheinigt in seinem Beschluss vom 29.03.2012 Cabazitaxel in Kombination mit Prednison/ Prednisolon im Patientenkollektiv der Best Supportive Care Population einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (149). Der GBA nimmt im Gegensatz zum IQWiG keine weitere Subgruppenbildung für dieses Patientenkollektiv vor. Der pharmazeutische Unternehmer zeigt im Stellungnahmeverfahren die Schwierigkeiten mit Analysen von post-hoc gebildeten Subgruppen ohne ausreichende Power auf (146, S. 53ff). Das IQWiG selbst hatte die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers dargestellten Subgruppenanalysen kritisiert (141, S. 37f). Der GBA folgt dem IQWiG bei der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens und nimmt einen Hinweis an. Der GBA sieht die Studiengröße ( $n=755$ ) der TROPIC-Studie (147) als zu gering an, um von einem Beleg ausgehen zu können. Ebenso sind in dieser Studie, selbst unter den Unklarheiten in der Definition der Docetaxel-Resistenz, potentiell für eine Docetaxel-Retherapie infrage kommende Patienten nicht mit Docetaxel, sondern mit dem Komparator Mitoxantron/ Prednison/ Best Supportive Care behandelt worden. Dies trägt zur weiteren Unsicherheit bezüglich der Datenlage bei (146, S. 4f). Kritisch sieht der GBA die generelle Behandlung mit Mitoxantron im Vergleichsarm der TROPIC-Studie (147). Mitoxantron als Zytostatikum verursacht unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Vergleichsgruppe, die ohne eine



generelle Behandlung des Best Supportive Care Vergleichsarmes eher unwahrscheinlich auftreten würden. Somit sind die Effektschätzer der unerwünschten Ereignisse für Cabazitaxel wahrscheinlich zu niedrig im Vergleich zu Patientenkollektiven, die ausschließlich Best Supportive Care erhalten (147, S. 4f). Des Weiteren führt der GBA die 18 von 378 Patienten im Cabazitaxel-Arm an, die an ihren unerwünschten Ereignissen verstorben sind, während in der Mitoxantron/ Prednison/ Best Supportive Care Gruppe bei 377 Patienten sieben an den unerwünschten Ereignissen verstarben. (RR 2,57 [1,09; 6,08] 4,9% vs. 1,9%) (147, S. 10, 144, S. 68, 145, S. 68). Der Gemeinsame Bundesausschuss stellt am 29.03.2012 abweichend vom IQWiG für Cabazitaxel in der Best Supportive Care Population einen geringen Zusatznutzen fest (149).

Am selben Tag, dem 29.03.2012, wurde Abirateronacetat ein beträchtlicher Zusatznutzen durch den GBA zuerkannt (150). Abirateronacetat ist für das identische Indikationsgebiet wie Cabazitaxel zugelassen. Es verlängert das Gesamtüberleben in der Best Supportive Care population beträchtlich. Ein Hinweis für Schadenspotential durch Abirateronacetat besteht nicht. Abirateronacetat wird ein Zusatznutzen mit beträchtlichen Ausmaß zuerkannt. Die Verordnungsdatenanalyse von Abirateronacetat und Cabazitaxel ist in Kapitel 6.7.4 dargestellt.

Für Cabazitaxel zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatakarzinom, für die eine Docetaxel-Retherapie noch infrage kommt, ist aufgrund fehlender Daten kein Zusatznutzen belegt (149).

### **Inzidenz, Prävalenz und Zielpopulation**

Der Gemeinsame Bundesausschuss gibt keine Zahlen für Inzidenz und Prävalenz des metastasierten, hormonrefraktären Prostatakarzinoms an. Die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung wird vom GBA analog des Beschlusses über die Frühe Nutzenbewertung von Abirateronacetat mit 6300 Patienten angegeben. Ein Anteil von 10 bis 20% dieser Patienten kommen noch für eine Docetaxel-Retherapie infrage, 80 bis 90% der Patienten hingegen nicht (146, S. 27f, 151, S. 29).

### **Jahrestherapiekosten**

In die Jahrestherapiekosten sind die Kosten der Best Supportive Care nicht eingeflossen, da diese sich bei allen Patienten mit metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatakarzinom im Allgemeinen nicht unterscheiden (152, S. 5). Es werden nur die Kosten der applizierten Arzneimittel betrachtet. Kosten für die Applikation der Arzneimittel, weiterführende Untersuchungen oder notwendige Krankenhausaufenthalte werden nicht betrachtet (146, S. 29). Die Jahrestherapiekosten sind unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §130 und §130a SGB V in Tabelle 6.28 dargestellt. Es wird bei den Jahrestherapiekosten von einer im gesamten Jahr stattfindenden Therapie ausgegangen,

solange keine maximale Therapiedauer in der Fachinformation definiert ist. Dies trifft auch dann zu, wenn die durchschnittliche Therapiedauer kürzer als ein Jahr ist (152, S. 5). In der TROPIC-Studie wurden die Patienten für maximal 30 Wochen (10 Zyklen Cabazitaxel) behandelt (147). Nur 105 der 378 (27,8%) mit Cabazitaxel behandelten Patienten wurden mit 10 Zyklen Cabazitaxel therapiert (145, S. 141). Somit stellen die berechneten Jahrestherapiekosten für Cabazitaxel eine Überschätzung der real zu erwartenden Therapiekosten dar.

Tabelle 6.28: FNB Cabazitaxel- Jahrestherapiekosten Cabazitaxel sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien unter Berücksichtigung der Rabatte nach §130 und §130a SGB V (eigene Darstellung nach 149)

	<b>Jahres- therapie- kosten</b>	<b>Begleitmedikation</b>	<b>Jahrestherapie- kosten Begleit- medikation</b>	<b>Gesamt- jahrestherapie- kosten</b>
<b>Cabazitaxel + Prednisolon 17 Zyklen</b>				82.053,24€ für 17 Zyklen
<b>Cabazitaxel 50mg i.v. alle 21 Tage</b>	80.555,18€	Prämedikation (Antihistaminikum i.v., Steroid i.v., H2-Antagonist i.v.)	83,81€	
<b>Prednisolon 10mg oral täglich</b>	89,28€	Antiemetikum Ondansetron 8mg oral	1324,97€	
<b>„Best Supportive Care“</b>				44,64€
<b>Prednisolon 5mg oral täglich</b>	44,64€			
<b>Docetaxel- Retherapie 17 Zyklen</b>				25.254,55€ für 17 Zyklen
<b>Docetaxel 150mg i.v. alle 21 Tage</b>	25.165,27€			
<b>Prednisolon 10mg oral täglich</b>	89,28€			

## Zusammenfassung Beschluss des GBA

Der Gemeinsame Bundesausschuss folgt dem IQWiG bei der weiteren Subgruppenbildung anhand des Alters im Patientenkollektiv Best Supportive Care nicht. Er geht unabhängig vom Alter von einem geringen Zusatznutzen von Cabazitaxel in der Patientengruppe, für die eine Docetaxel-Retherapie nicht mehr infrage kommt, aus. Der GBA stuft den vom IQWiG festgestellten erheblichen Zusatznutzen des verlängerten Gesamtüberlebens aufgrund des Auftretens von schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen zwei Ergebnisstufen von erheblich über beträchtlich zu gering ab. Das IQWiG stellt einen beträchtlichen Zusatznutzen,

eine Abstufung über eine Stufe, fest. In den öffentlich zugänglichen Dokumenten finden sich keine weiteren Ausführungen, wie genau die Herabstufung des Zusatznutzens durch das IQWiG oder durch den GBA operationalisiert wurde.

Für die Patienten, für die eine weitere Therapie mit Docetaxel infrage kommen würde, konnte aufgrund der fehlenden Daten kein Zusatznutzen festgestellt werden.

Die Jahrestherapiekosten basieren auf der Annahme, dass die Patienten einer kontinuierlichen Therapie unterzogen werden, selbst wenn die durchschnittliche Behandlungsdauer tatsächlich kürzer ist.

#### **6.4.4 Single Technology Appraisal des NICE**

Die Bewertung der eingereichten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers erfolgt durch die School of Health and Related Research der University of Sheffield (153) als beauftragte Evidence Review Group. Diese Bewertung sowie die eingereichten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers selbst (154) fließen neben Aussagen von Patienten und klinischen Experten in das Single Technology Appraisal des National Institute of Health and Care Excellence ein (155). Die ERG konnte keine weiteren relevanten Studien für ihre Einschätzung identifizieren (153, S. 28f).

##### **Untersuchte Population, Indikationen, Komparatoren**

Cabazitaxel ist analog der deutschen Zulassung in Kombination mit Prednison oder Prednisolon für erwachsene Patienten mit hormonrefraktären, metastasierenden Prostatakarzinom, die zuvor mit einem Docetaxel-haltigen Regime behandelt worden sind, indiziert (140).

Das NICE definiert in seinem final scope als mögliche Komparatoren Mitoxantron oder andere nicht Cabazitaxel-haltige Chemotherapien (156, S. 2). Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Daten für den Vergleich von Cabazitaxel mit anderen nicht Cabazitaxel- oder Mitoxantron-haltigen Chemotherapieregimen vor, und begründet dies mit der fehlenden Relevanz dieser Komparatoren im britischen Versorgungsalltag (154, S. 27f). Die ERG folgt den Ausführungen zur Beschränkung auf den Komparator Mitoxantron (153, S. 23).

##### **Medizinisches Ergebnis**

###### Direkter Vergleich

Cabazitaxel mit Prednison/ Prednisolon und Best Supportive Care wird vom pharmazeutischen Unternehmer mit Mitoxantron mit Prednison/ Prednisolon und Best Supportive Care verglichen. Hierfür zieht er Daten der TROPIC-Studie heran (147). Die TROPIC-Studie ist eine offene, kontrolliert randomisierte, multizentrische Phase III-Studie, die als Zulassungsstudie

für Cabazitaxel verwendet wurde. Das offene Studiendesign wird durch NICE kritisch vor allem für den patientenrelevanten Endpunkt progressionsfreies Überleben gesehen (155, S. 23).

NICE definiert in seinem final scope das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Anspruchsrate, den PSA-Wert, die unerwünschten Ereignisse und die gesundheitsbezogenen Lebensqualitätseffekte als patientenrelevante Endpunkte (156, S. 2).

Die TROPIC-Studie mit 755 eingeschlossenen Patienten erhebt Daten zu diesen Endpunkten, mit Ausnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6.29 dargestellt (155, S. 6ff). Das NICE sieht Cabazitaxel als eine effektive Zweitlinientherapie für das metastasierte, hormonrefraktäre Prostatakarzinom nach der Erstlinientherapie mit Docetaxel an (155, S. 24).

*Tabelle 6.29: STA Cabazitaxel- von NICE im final scope definierte und betrachtete Ergebnisse der TROPIC-Studie (155)*

<b>Endpunkt</b>	<b>Cabazitaxel/ Prednison/ Best Supportive Care</b>	<b>Mitoxantron/ Prednison/ Best Supportive Care</b>	<b>Hazard ratio [95% KI]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Gesamtüberleben</b>	15,1 Monate	12,7 Monate	0,70 [0,59;0,83]	p<0,0001
<b>Progressions-freies Überleben</b>	2,8 Monate	1,4 Monate	0,74 [0,64;0,86]	p<0,0001
<b>Ansprechrate (partial response)</b>	14,4%	4,4%		p=0,0005
<b>PSA-Progression</b>	6,4 Monate	3,1 Monate	0,75 [0,63;0,90]	p=0,001
<b>Unerwünschtes Ereignis: Grad <math>\geq 3</math> Neutropenie</b>	82%	58%		
<b>Unerwünschtes Ereignis: febrile Neutropenie</b>	7,5%	1,3%		

### Indirekter Vergleich

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Daten zu indirekten Vergleichen vor (154, S. 74f).

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In der TROPIC-Studie (147) sind keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben worden. Für eine Bewertung eines Wirkstoffes durch das NICE sind zwingend Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität notwendig, die in die gesundheitsökonomische Betrachtung einfließen (67, S. 37). Angaben zur

gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Cabazitaxel beziehen sich auf Daten, die im Rahmen eines Early Access Programmes in neun onkologischen Studienzentren in Großbritannien erhoben worden. Diese wurden zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Programm und bei der zweiten Cabazitaxel-Gabe erfasst. Ein Vergleich des Verlaufes der Lebensqualität mit anderen Komparatoren findet nicht statt. Die Nutzwerte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den stabilen Krankheitszustand beziehen sich auf maximal 63 behandelte Patienten (154, S. 104). Die genaue Zahl ist wissenschaftlich vertraulich und damit nicht öffentlich zugänglich (155, S. 11). Die Absolutwerte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind durch eine hohe Streuung gekennzeichnet (155, S. 28). Sie sind ebenfalls wissenschaftlich vertraulich (153, S. 70f). Da sich zum Zeitpunkt der Erhebung nur zwei Patienten bereits im Stadium der Progression befanden, liegen für diese Patientengruppe keine Daten vor (154, S. 104). Für die Patienten, die sich im Stadium der Progression befinden, wird ein um 0,07 geringerer Nutzwert als der für den stabilen Krankheitszustand angenommen (155, S. 12). Die ermittelten Nutzwerte aus dem Early Access Program erscheinen der ERG und dem NICE nicht plausibel, da die Nutzwerte ähnlich denen der altersadaptierten Kontrollgruppe der Normalbevölkerung sind (155, S. 28, 153, S. 89). Sie sind zudem durch das offene Design des Early Access Programmes einem hohen Verzerrungspotential ausgesetzt (155, S. 28).

### **Gesundheitsökonomische Betrachtungen und Sensitivitätsanalysen**

Die gesundheitsökonomischen Betrachtungen finden anhand eines Markov-Modells für das metastasierte, hormonrefraktäre Prostatakarzinom mit den drei Zuständen stabiler Krankheitszustand, Progression oder Tod, modelliert über 14,4 Jahre statt. Die klinischen Ergebnisse der europäischen Studienteilnehmer der TROPIC-Studie, die mindestens 225mg/m<sup>2</sup> Docetaxel in der Vorbehandlung erhalten haben und gesundheitlich noch in der Lage sind Chemotherapie (ECOG-Score 0 oder 1) zu erhalten, fließen in die Modellierung ein (154, S. 90ff). Die Angaben zur klinischen Effektivität in dieser Subgruppe sind wissenschaftlich vertraulich und damit nicht öffentlich verfügbar (154, S. 101f). Kosten für schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen fallen nur bei stabilem Krankheitszustand an, da nur hier eine Behandlung mit Cabazitaxel infrage kommt (155, S. 10). Für den Übergang in den Zustand Tod werden wiederum wissenschaftlich vertrauliche Kosten (153, S. 72) angenommen.

Die angewandte jährliche Diskontierungsrate ist fälschlicherweise 3,56% für Kosten und Nutzen, statt der im NICE Referenzfall (67, S. 49) definierten jährlichen Diskontierungsrate von 3,5% (153, S. 68).

Die ERG und das NICE akzeptieren die Einschränkung der Modellierung auf Patienten, die ausreichend mit Docetaxel vorbehandelt sind (mehr als 225mg/m<sup>2</sup> Docetaxel) und die körperlich noch in der Lage sind weitere Chemotherapie zu erhalten. Die ERG und das NICE akzeptieren die Einschränkungen des Patientenkollektivs in der Modellierung auf die

europäischen Patienten nicht, da Interaktionstests nicht auf Unterschiede zur Gesamtpopulation hindeuten. Vom pharmazeutischen Unternehmer werden Modellierungen anhand der Daten der Patienten der TROPIC-Studie, die mindestens 225mg/m<sup>2</sup> Docetaxel in der Vorbehandlung erhalten haben und gesundheitlich noch in der Lage sind Chemotherapie (ECOG-Score 0 oder 1) zu erhalten, gefordert (153, S. 12f, 155, S. 14ff und 24ff).

Die ERG sieht das Markov-Modell als robust und transparent an (153, S. 12). Der pharmazeutische Unternehmer verwendet für die erste Zeit der Modellierung eine nicht-parametrische Kaplan-Meier-Kurve und wechselt nicht ausreichend begründet nach 57 Wochen des stabilen Krankheitszustandes zu einer parametrischen Weibull-Verteilung (155, S. 10). Die ERG empfiehlt den Einsatz einer parametrischen Verteilungskurve von Anbeginn der Modellierung (155, S. 27, 153, S. 12).

Der pharmazeutische Unternehmer gibt mit der ursprünglichen Modellierung für das europäische Patientenkollektiv eine inkrementelle Kosteneffektivitätsschwelle (ICER) von £74.908/ QALY an (154, S. 142). Er führt diverse Sensitivitätsanalysen durch. Der ICER ist vor allem von den angenommen Nutzwerten in der Modellierung und dem betrachteten Zeithorizont abhängig (154, S. 143). Der niedrigste ICER wird mit £60.928/ QALY erreicht, wenn man annimmt, dass der Inhalt einer Cabazitaxel-Durchstechflasche zwischen verschiedenen Patienten aufgeteilt und somit Verwurf minimiert wird (155, S. 13). Dieses Szenario wird durch die kurze Haltbarkeit des Anbruchs als unwahrscheinlich für den klinischen Alltag angenommen (155, S. 30).

In den Modellierungen des pharmazeutischen Unternehmers, die sich auf alle Patienten der TROPIC-Studie mit mehr als 225mg Docetaxel/m<sup>2</sup> und ECOG-Score 0 oder 1 beziehen, steigt die inkrementelle Kosteneffektivitätsschwelle (ICER) auf £82.538/ QALY (155, S. 14). Die ERG errechnet einen ICER von £89.476/ QALY für die identische Patientenpopulation, wenn bereits von Anbeginn parametrische Kurven im Modell zum Einsatz kommen (155, S. 16).

Für seine Modellierung werden von der ERG ebenfalls Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Unter Annahme von höheren wissenschaftlich vertraulichen Nutzwerten sinkt der von der ERG berechnete ICER auf seinen niedrigsten Wert von £74.620/ QALY (153, S. 94).

### **Inzidenz, Prävalenz, Zielpopulation**

Der pharmazeutische Unternehmer geht von einer Inzidenz von 36.105 Fällen von Prostatakrebs in England und Wales im Jahr 2011 aus. Aus dieser entwickelt er die Zielpopulation von 1938 Patienten, die jährlich für eine Cabazitaxelbehandlung infrage kommen (154, S. 22f). Das Modell ist in der dargestellten Form nicht nachvollziehbar (153, S. 17).

### **Jahrestherapiekosten**

Die Jahrestherapiekosten, berechnet analog zum Verfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses, können anhand der vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Angaben zu den Arzneimittelpreisen nicht ermittelt werden (154, S. 122).

### **Empfehlung**

NICE nimmt für seine weiteren Betrachtungen einen ICER von mindestens £87.500/ QALY als plausibelsten Wert an (155, S. 31). Dieser ICER ist über dem Richtwert von £20.000-30.000/ QALY, der den Entscheidungen des NICE im Regelfall zugrunde liegt (67, S. 73f). Das NICE Komitee erwägt, ob die Voraussetzungen für die Betrachtung von Cabazitaxel als ein „life extending end of life treatment“ gegeben sind (155, S. 31). Damit dieser Status einem zu bewertenden Arzneimittel zuerkannt werden kann, müssen folgende „end of life criteria“ erfüllt sein: die Patienten haben eine erwartete Lebensdauer von weniger als 24 Monaten, die Behandlung mit dem Arzneimittel erhöht die erwartete Lebensdauer um mehr als drei Monate und die Behandlung kommt für wenige Patienten in Betracht (67, S. 68f). Die durchschnittliche Lebenserwartung der Patienten mit metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatakarzinom im Kontrollarm der TROPIC-Studie war unter 15 Monate (155, S. 32). Die durchschnittliche Lebensverlängerung (arithmetisches Mittel) betrug 4,2 Monate (154, S. 65). Die Anzahl der Patienten, die jährlich für eine Behandlung mit Cabazitaxel infrage kommen schätzt der pharmazeutische Unternehmer auf 1938. Die ERG geht von niedrigeren Patientenzahlen aus (153, S. 17). Alle drei Bedingungen für das Betrachten von Cabazitaxel als ein „life extending end of life treatment“ sind nach Auffassung des NICE Komitee erfüllt (155, S. 32f).

Trotz des Status eines „life extending end of life treatment“ sieht NICE den Einsatz von Cabazitaxel innerhalb des National Health Systems in England und Wales als nicht gerechtfertigt an (155, S. 33). NICE empfiehlt den Einsatz von Cabazitaxel innerhalb des NHS für England und Wales nicht (155, S. 3). Ursache hierfür sind die hohen Kosten des Arzneimittels.

Der pharmazeutische Unternehmer reichte gegen dieses Ergebnis der Bewertung eine Anfechtung ein. Dieser Anfechtung wurde nicht stattgegeben (157).

## 6.4.5 Zusammenfassung Cabazitaxel

Tabelle 6.30: Cabazitaxel- Synopse der Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals des NICE

	Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V		Single Technology Appraisal des NICE
<b>Indikation</b>	hormonrefraktäres, metastasiertes Prostatakarzinom, mit Docetaxel vorbehandelt A bei Patienten, die für eine Docetaxel-Retherapie nicht infrage kommen B bei Patienten, die für eine erneute Docetaxel-Therapie infrage kommen		hormonrefraktäres, metastasiertes Prostatakarzinom, mit Docetaxel vorbehandelt
<b>Von HTA-Agentur festgelegte Komparatoren für HTA</b>	A Best Supportive Care B Docetaxel in Kombination mit Prednison/ Prednisolon Änderungen Komparator nach Abschluss IQWiG-Bewertung		Mitoxantron in Kombination mit Prednisolon Andere Chemotherapie ohne Cabazitaxel
<b>Vom pharmazeutischen Unternehmer für HTA verwendete Komparatoren</b>	Mitoxantron in Kombination mit Prednisolon		Mitoxantron in Kombination mit Prednisolon
<b>Akzeptanz der Komparatoren durch HTA-Agentur</b>	ja		ja
<b>Direkter Vergleich: infrage kommende/ betrachtete Studien</b>	A TROPIC-Studie B keine		TROPIC-Studie
<b>Indirekter Vergleich betrachtete Studien</b>	keine		keine
<b>Direkter Vergleich: für Entscheidung relevante klinische Endpunkte</b>	A Gesamtüberleben unerwünschte Ereignisse unerwünschte Ereignisse der CTCAE $\geq 3$ schwere unerwünschte Ereignisse Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen		Gesamtüberleben Progressions-freies Überleben Ansprechrate PSA-Progression
<b>Indirekter Vergleich: für Entscheidung relevante klinische Endpunkte</b>	entfällt		entfällt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	keine Daten in TROPIC-Studie erhoben		keine Daten in TROPIC-Studie erhoben, für gesundheitsökonomische Betrachtung EQ5-Daten aus Early Access Program (offen, ohne Kontrollarm)
<b>Gesundheits-ökonomische Betrachtung</b>	entfällt		Markov-Modell über 14,4 Jahre von NICE angenommener ICER: > £87.500/ QALY



<b>Zusatznutzen in Dossierbewertung IQWiG</b>	A	<65Jahre: Anhaltspunkt für Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar ≥65 Jahre: Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen	
	B	Zusatznutzen nicht belegt	
<b>Zusatznutzen GBA-Beschluss/ Empfehlung NICE</b>	A	Hinweis für geringen Zusatznutzen	kein Einsatz innerhalb des NHS
	B	Zusatznutzen nicht belegt	
<b>Jahrestherapiekosten (Berechnung analog GBA, für UK in Euro nach Tagesumtauschkurs bei GBA-Beschluss und kaufkraftbereinigt)</b>	Cabazitaxel: 82.053,24€ Best Supportive Care: 44,64€ Docetaxel-Retherapie: 25.254,55€		nicht darstellbar
<b>Zielpopulation für Indikation</b>	A	5040- 5670 Patienten	1850 Patienten in England
	B	630- 1260 Patienten	
<b>GBA: Zielpopulation für Indikation(en) mit festgestellten Zusatznutzen NICE: erwartete tatsächliche Zielpopulation</b>	5040-5670 Patienten		keine, da keine Empfehlung Einsatz im NHS

## 6.5 Eribulin

### 6.5.1 Kurzvorstellung Eribulin

Eribulin mit dem Handelsnamen Halaven® gehört zur antineoplastisch wirksamen Gruppe der Halichondrine, die als nicht Taxan-basierte Inhibitoren den Aufbau des Mikrotubuli-Apparates während der Zellteilung stören. Dies führt zum Zelluntergang (158). Eribulin war zum Zeitpunkt der Erstzulassung im März 2011 indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vorbehandlung soll ein Taxan und ein Anthrazyklin enthalten haben, falls diese nicht kontraindiziert waren (159, S. 3). Im Juli 2014 wurde die Zulassung dahingehend erweitert, dass die Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für die indizierte Anwendung von Eribulin ausreichend ist (160). Halaven® wird in einer Dosis von 1,23mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus intravenös verabreicht.

Die Zulassungen in Deutschland und Großbritannien entsprechen einander (158, 161).

### 6.5.2 Dossierbewertung des IQWiG

In die Dossierbewertung (159) geht das vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichte Dossier von Oktober 2011 ein (162–165). Das IQWiG konnte keine weiteren Studien identifizieren, die über die benannten Studien des pharmazeutischen Unternehmers hinausgingen (159, S. 7).

#### Untersuchte Population, Indikationen, Komparatoren

Eribulin wird für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit mindestens zwei Chemotherapien, die zwingend ein Taxan und Anthrazyklin, soweit nicht kontraindiziert, enthalten haben, im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V bewertet (159, S. 6). Es handelt sich damit um die Bewertung von mindestens einer Drittlinientherapie (zwei vorausgegangene Chemotherapien).

Das IQWiG unterteilt das Patientenkollektiv für die Bewertung in zwei, vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte, Subpopulationen. Die Einteilung in zwei Subpopulationen wird in der zusammenfassenden Dokumentation durch unterschiedliche Krankheitsentitäten und abgrenzbare Patientengruppen begründet (166, S. 32). Eine weiterführende Begründung erfolgt nicht. Die Gruppen sind wie folgt aufgeteilt:

- A** Patienten, für die eine erneute Behandlung mit einem Taxan oder Anthrazyklin nicht mehr infrage kommt
- B** Patienten, für die eine erneute Behandlung mit einem Taxan oder Anthrazyklin noch infrage kommt

Eribulin wird in der ersten Patientengruppe (Gruppe A) gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien Capecitabin oder Vinorelbin verglichen. Gemcitabin wird nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie akzeptiert, da es in Deutschland nicht als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zugelassen ist (166, S. 32). Im zweiten Patientenkollektiv (Gruppe B) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie ein Taxan oder Anthrazyklin (166, S. 31ff). In der zusammenfassenden Dokumentation wird eine nicht-medikamentöse Vergleichstherapie (beispielsweise Radiotherapie) für beide Subpopulationen als nicht in Betracht kommend verworfen (166, S. 31ff). Eine Begründung findet sich nicht. In der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie wird darauf verwiesen, dass es für Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung nach intensiver Chemotherapie keine Standardtherapie gibt (166, S. 210f).

### **Medizinisches Ergebnis**

In der Dossierbewertung wird auf die patientenbezogenen Endpunkte Mortalität, krankheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Arzneimittelwirkungen eingegangen.

#### Direkter Vergleich

Für die Frühe Nutzenbewertung reicht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Zulassungsstudie EMBRACE für Eribulin ein (167). In dieser offenen, direkt vergleichenden, 2:1 randomisierten Studie wird Eribulin gegenüber Therapie nach Wahl des Arztes (engl. Treatment of Physicians Choice- TPC) verglichen. Es kann sich bei der Vergleichstherapie um eine zytostatische Monotherapie mit Vinorelbin, Gemcitabin, Capecitabin, Taxan, Anthrazyklin oder andere Chemotherapien handeln. Ebenso ist eine biologische Therapie, eine palliative Therapie oder eine Radiotherapie im Vergleichsarm zulässig (165, S. 42). Direkt vergleichend bedeutet, dass vor der Randomisierung des Patienten in den Interventions- oder Kontrollarm bereits die Festlegung der Kontrolltherapie erfolgt, unabhängig davon, ob der Patient diese dann erhält oder nicht (im Falle der Randomisierung in die Interventionsgruppe) (159, S. 30ff). Der primäre Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Dieser wird a priori festgelegt nach 55% der sich ereigneten Todesfälle und zu einem zweiten, zusätzlich von der Zulassungsbehörden geforderten Zeitpunkt nach 77% der Todesfälle ausgewertet. Das Verzerrungspotential der EMBRACE-Studie wird von pharmazeutischen Unternehmer und vom IQWiG als niedrig eingestuft (159, S. 11f). Das IQWiG schätzt das Verzerrungspotential der betrachteten Endpunkte Gesamtüberleben und unerwünschte Arzneimittelwirkungen als

niedrig ein (159, S. 13). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind in der EMBRACE-Studie nicht erhoben worden (165, S. 47).

Das IQWiG akzeptiert die Betrachtung der Gesamtpopulation der EMBRACE-Studie für die Frühe Nutzenbewertung nicht, da in der Kontrollgruppe fast ein Drittel (31%; 79/254) der Patienten Therapien erhalten haben, die nicht den jeweils festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprachen (159, S. 31). Das IQWiG bezieht seine Dossierbewertung auf die Studienteilnehmer der EMBRACE-Studie, die den vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Subpopulationen mit ihren jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen (159, S. 7f). Dabei wird ohne weitere Begründung die Annahme getroffen, dass Patienten, die in der EMBRACE-Studie nicht mit Taxan oder Anthrazyklin behandelt worden sind, für eine solche Therapie auch nicht infrage gekommen wären. Diese Annahme wird in der Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft als problematisch bezeichnet, da die Wahl der Vergleichstherapie dem behandelnden Arzt und dem Patienten ohne weitere Ein- und Ausschlusskriterien unterlag (166, S. 139f).

Das IQWiG bezieht die Nutzenbewertung auf eine Teilpopulation der EMBRACE-Studie, die 516 der 762 Patienten umfasst (68%). Dabei wird das Gesamtüberleben als klinischer Parameter für die Mortalität betrachtet. Für die Gruppe A, Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, für die eine Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen nicht mehr infrage kommt, betrachtet das IQWiG zur Nutzenbewertung das Gesamtüberleben von 198 Patienten im Eribulin-Arm (77 für Capecitabin und 121 für Vinorelbin geplant) und 110 Patienten im Kontroll-Arm (45 Capecitabin und 65 Vinorelbin erhalten). Für die Gruppe B, Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, für die eine Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen noch infrage kommt, wird das Gesamtüberleben von 143 Patienten im Eribulin-Arm (70 für Taxane und 73 für Anthrazykline geplant) und 65 Patienten im Kontroll-Arm (41 mit Taxanen und 24 mit Anthrazyklinen behandelt) betrachtet (159, S. 10).

Das Gesamtüberleben in den für die einzelnen relevanten Vergleiche Eribulin/ Therapie nach Wahl des Arztes (TPC) zu den zwei betrachteten Auswertzeitpunkten ist in Tabelle 6.31 abgebildet. Die Hazard Ratios in Tabelle 6.31 bilden gewichtet die Grundlage für die in Tabelle 6.32 dargestellte durchgeführte Aggregation der Ergebnisse in die beiden betrachteten Subpopulationen.

Tabelle 6.31: FNB Eribulin- Gesamtüberleben in den relevanten Teilpopulationen getrennt nach eingesetztem Wirkstoff/ eingesetzter Wirkstoffgruppe zum 1. und 2. Auswertungszeitpunkt (159, Tabelle 8)

	Eribulin	TPC	Eribulin vs. TPC	
Gesamtüberleben (1.Auswertezeitpunkt)				
	Median Überleben in Tagen [95% KI]	Median Überleben in Tagen [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
Capecitabin	446 [356; n.d.]	346 [303; n.d]	0,68 [0,38; 1,23]	0,201
Vinorelbin	421 [288; 537]	255 [191; 380]	0,63 [0,42; 0,96]	0,030
Taxane	365 [261; 480]	493 [272; n.d]	1,48 [0,83; 2,65]	0,184
Anthrazykline	373 [343; 458]	319 [256; n.d]	0,98 [0,51; 1,88]	0,955
Gesamtüberleben (2. Auswertezeitpunkt)				
	Median Überleben in Tagen [95% KI]	Median Überleben in Tagen [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
Capecitabin	482 [365; 656]	340 [303; 535]	0,56 [0,4; 0,92]	0,022
Vinorelbin	384 [301; 489]	255 [191; 385]	0,83 [0,58; 1,19]	0,304
Taxane	380 [264; 480]	396 [266; 527]	1,19 [0,75; 1,90]	0,463
Anthrazykline	410 [344; 484]	334 [256; 689]	0,96 [0,56; 1,67]	0,892

n.d. nicht darstellbar, aufgrund einer zu geringen Anzahl der Ereignisse

Tabelle 6.32: FNB Eribulin- Hazard Ratios für das Gesamtüberleben in den Subpopulationen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (nach (159, S. 56f))

	Subpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Eribulin vs. zweckmäßige Vergleichstherapie Hazard Ratio [95% KI]
<b>A</b>	<b>Patienten, für die eine erneute Therapie mit Taxanen oder Anthrazyklin nicht mehr infrage kommt</b>	Capecitabin oder Vinorelbin	1. Auswertungszeitpunkt 0,65 [0,46; 0,91]  2. Auswertungszeitpunkt 0,71 [0,49; 1,02]
<b>B</b>	<b>Patienten, für die eine erneute Therapie mit Taxanen oder Anthrazyklin noch infrage kommt</b>	Taxane oder Anthrazykline	1. Auswertungszeitpunkt 1,23 [0,80; 1,90]  2. Auswertungszeitpunkt 1,09 [0,76; 1,55]

Zusammenfassend ergibt sich aus Tabelle 6.32 für die Subpopulation A zum 1. Auswertungszeitpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil für den Eribulin-Arm, der zum 2. Auswertungszeitpunkt nicht fortbesteht. In der Dossierbewertung des IQWiG wird fälschlicherweise von einem Vorteil zugunsten Capecitabin/ Vinorelbin zum 1. Auswertungszeitpunkt gesprochen (159, S. 17). Das IQWiG erkennt einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für das Gesamtüberleben in dieser Subpopulation zu. Zu keinem der beiden Auswertungszeitpunkte bestand für die Patientengruppe B ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Eribulin für den Parameter Gesamtüberleben. Das IQWiG erkennt in dieser Subpopulation keinen Zusatznutzen für das Gesamtüberleben an (159, S. 14ff).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist in der EMBRACE-Studie nicht erhoben worden, es liegen somit keine Daten vor, die in die Nutzenbewertung einfließen könnten (165, S. 47).

Es ist dem IQWiG, ausgehend von den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers nicht möglich, die unerwünschten Arzneimittelwirkungsprofile in den Subgruppen zu differenzieren (159, S. 18). In die Schadensbetrachtung fließt orientierend die Gesamtpopulation der EMBRACE-Studie ein (159, S. 14). Die unerwünschten Arzneimittelwirkungsdaten sind in Tabelle 6.33 dargestellt.

*Tabelle 6.33: FNB Eribulin- unerwünschte Arzneimittelwirkungsdaten für die Gesamtpopulation der EMBRACE-Studie (159, Tabelle 9)*

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Eribulin N= 503	TPC N= 247	Eribulin vs. TPC	
	n (%)	n (%)	RR [95% KI]	p-Wert
<b>Unerwünschtes Ereignis</b>	497 (98,8%)	239 (93,1%)	1,06 [1,02; 1,10]	< 0,001
<b>CTCAE Grad 3</b>	308 (61,2%)	114 (46,2%)	1,33 [1,14; 1,54]	< 0,001
<b>CTCAE Grad 4</b>	148 (29,4%)	33 (13,4%)	2,20 [1,56; 3,11]	< 0,001
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</b>	126 (25,0%)	64 (25,9%)	0,97 [0,75; 1,25]	0,818
<b>Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis</b>	67 (13,3%)	38 (15,4%)	0,87 [0,60; 1,25]	0,452

Für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, sowie die unerwünschten Ereignisse der Kategorie CTCAE Grad 3 und 4 ergeben sich jeweils signifikante Ergebnisse zuungunsten Eribulins. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und den Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Ein größerer Schaden durch Eribulin lässt sich nicht ausschließen (159, S. 19).

### Indirekter Vergleich

Ein indirekter Vergleich von Eribulin findet nicht statt (165, S. 91).

### **Zusammenfassung IQWiG**

Das IQWiG kommt zum Schluss, dass in der Patientengruppe A, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden kann, ein Anhaltspunkt nicht quantifizierbaren Ausmaßes für einen Zusatznutzen im Parameter Gesamtüberleben gegenüber Capecitabin/Vinorelbin besteht. Diesem muss der eventuelle größere Schaden durch Eribulin entgegengestellt werden. Zusammenfassend stellt das IQWiG keinen Zusatznutzen für diese Patientengruppe fest (159, S. 21).

In der Patientengruppe B, für die eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen noch infrage kommt, wird kein Zusatznutzen im Parameter Gesamtüberleben gegenüber

Taxanen/ Anthrazyklinen festgestellt. Ein größerer Schaden durch Eribulin und damit ein geringerer Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann nicht ausgeschlossen werden. Ein Zusatznutzen ist in der Patientengruppe, für die eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen noch infrage kommt, nicht belegt (159, S. 21f).

Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass zu Prävalenz und Inzidenz der mit Eribulin behandelbaren Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei bereits erfolgter Therapie mit zwei Chemotherapien keine Daten vorliegen (164, S. 27). Ausgehend von einer Auswertung von Daten aus 28 onkologisch/ onkologisch-gynäkologischen Praxen entwickelt der pharmazeutische Unternehmer seine Zielpopulation von 2037 Patienten (164, S. 29f). Das IQWiG lehnt das Vorgehen aufgrund der geringen Datengrundlage ab (159, S. 37f). Der pharmazeutische Unternehmer nimmt einen einmaligen Besuch der Patienten in einer onkologischen/ onkologisch-gynäkologischen Praxis pro Quartal an. Dies wird vom IQWiG als Unterschätzung abgelehnt (164, S. 30, 159, S. 37f). Das IQWiG entwickelt ausgehend von zur Verfügung stehenden Daten über die Tumorstadien des Brustkrebses bei Erstdiagnose und der Mortalitätsrate bei Brustkrebs die Zielpopulation für Eribulin erneut. Es geht von einer Zielpopulation von 6000 bis 7800 infrage kommenden Patienten aus (159, S. 37ff).

Die Jahrestherapiekosten werden vom pharmazeutischen Unternehmer auf eine Behandlungsdauer von drei Monaten bezogen (164, S. 41f). Dieses Vorgehen lehnt das IQWiG ab. Es vertritt den Standpunkt, dass die Jahrestherapiekosten auf eine Behandlungsdauer von 3,9 Monaten für Eribulin und auf 2,1 Monate für die anderen Therapien bezogen werden sollten und begründet dies mit den Therapiedauern in der EMBRACE-Studie (159, S. 40). Das IQWiG bezieht die Kosten zur Bestimmung des Blutbildes, der Leberwerte und der praxisklinischen Betreuung mit in die Jahrestherapiekosten ein (159, S. 42ff).

### **6.5.3 Beschluss des GBA**

Der Gemeinsame Bundesausschuss stellt in seinem Beschluss vom 19. April 2012 für Eribulin bei Patienten, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, gegenüber Vinorelbin und Capecitabin einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest (168).

Für Eribulin bei Patienten, die für eine Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen noch infrage kommen, sieht der GBA einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Taxanen oder Anthrazyklinen (168). Ausschlaggebend für diese Bewertung ist das vermutete höhere Schadenspotential von Eribulin (169, S. 6). Das Feststellen eines geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nach Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung § 5 Abs. 7 zulässig

(47). Nach § 7 Abs. 2 AMNutzenV darf die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen (47). In den tragenden Gründen zum Beschluss wird dargelegt, dass durch Festlegung eines geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer von mehreren betrachteten Subpopulationen den Feststellungen der Zulassungsbehörde nicht widersprochen wird (169, S. 5f).

### **Inzidenz, Prävalenz und Zielpopulation**

Der Gemeinsame Bundesausschuss gibt Inzidenz und Prävalenz in der für Eribulin infrage kommenden Patientengruppe nicht an. Der GBA schließt sich der durch das IQWiG entwickelten Zielpopulation von 6000-7800 Patienten an (168, S. 5). Des Weiteren geht er davon aus, dass 75% dieser Patienten nicht mehr für eine Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen (4500 bis 5850 Patienten). Für 25% der Patienten (1500 bis 1950 Patienten) soll eine erneute Therapie mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen (168, S. 5). Die Annahme wird mit dem Verhältnis der mit Anthrazyklinen oder Taxanen behandelten Patienten in der EMBRACE-Studie begründet (169, S. 7).

### **Jahrestherapiekosten**

Der Gemeinsame Bundesausschuss bezieht die Betrachtungen der Arzneimitteltherapiekosten auf den Behandlungszeitraum von einem Jahr unabhängig von der tatsächlichen Therapiedauer. „Diese Berechnungsweise erlaubt einen sachengerechten Vergleich der jährlichen Therapiekosten je behandelten Patient unabhängig von der Überlebensdauer in den jeweiligen Therapien.“ (169, S. 8). Der Gemeinsame Bundesausschuss bezieht außer den Prämedikationskosten von Paclitaxel keine zusätzlichen Kosten zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung in die Jahrestherapiekostenbetrachtung mit ein (168, S. 7ff). „Regelmäßige Laborleistungen wie z.B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht einbezogen.“ (169, S. 9). Für Eribulin werden vom GBA Jahrestherapiekosten von 44.411,82€ angegeben. Die Jahrestherapiekosten von Capecitabin und von Vinorelbin belaufen sich auf 7438,08€ bzw. 7439,12€. Bei den Taxanen und Anthrazyklinen ergeben sich durch unterschiedliche Therapiemöglichkeiten Preisspannen. Bei den Taxanen liegen die vom GBA berechneten Jahrestherapiekosten bei 27.781,57€ bis 30.754,70€. Bei den Anthrazyklinen ist die Preisspanne mit 6256,68€ bis 41.948,40€ wesentlich breiter (168, S. 6ff).

### **Zusammenfassung GBA**

Abweichend von der Beurteilung des IQWiG sieht der GBA für Eribulin einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei Patienten, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen



behandelt werden können (Gruppe A). Für die Gruppe B, für die eine erneute Therapie mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommt, attestiert der GBA einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. Die Frühe Nutzenbewertung darf nach Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung nicht den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit widersprechen. Falls der GBA der ersten Subpopulation keinen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen zugesprochen hätte, sondern der Beurteilung des IQWiG folgend keinen Zusatznutzen attestiert hätte, dann wäre die gesetzliche Anforderung der nicht der Zulassungsbehörde widersprechenden Bewertung schwer vertretbar gewesen.

#### **6.5.4 Single Technology Appraisal des NICE**

Die Bewertung der eingereichten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers erfolgt durch die Liverpool Reviews and Implementation Group als beauftragte Evidence Review Group (170). Diese Bewertung sowie die eingereichten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers selbst (171) fließen neben Aussagen von Patienten und klinischen Experten in das Single Technology Appraisal des National Institute of Health and Care Excellence ein (172). Die ERG konnte keine weiteren relevanten Studien für ihre Einschätzung identifizieren (170, S. 20).

##### **Untersuchte Population, Indikationen, Komparatoren**

Eribulin ist für Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs nach Vorbehandlung mit mindestens zwei Chemotherapien, die zwingend ein Taxan und Anthrazyklin, soweit nicht kontraindiziert, enthalten haben, bewertet worden (172, S. 3).

NICE definiert in seinem final scope als mögliche Komparatoren Vinorelbin, Capecitabin oder Gemcitabin (156, S. 2, 173, S. 3).

##### **Medizinisches Ergebnis**

###### Direkte Vergleiche

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für die klinische Effektivität die Daten der EMBRACE-Studie heran (167). Die EMBRACE-Studie ist eine offene, direkt vergleichende, 2:1 randomisierte Studie, in der Eribulin gegenüber Therapie nach Wahl des Arztes (TPC) verglichen wird. Es kann sich bei der Vergleichstherapie um eine zytostatische Monotherapie mit Vinorelbin, Gemcitabin, Capecitabin, Taxan, Anthrazyklin oder andere Chemotherapien handeln. Ebenso ist eine biologische Therapie, palliative Therapie oder Radiotherapie im Vergleichsarm zulässig (167). Die ERG stimmt mit dem pharmazeutischen Unternehmer überein, dass der Komparator TPC eine pragmatische Wahl der Vergleichstherapie darstellt,

die den klinischen Alltag widerspiegelt (170, S. 17). Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert die Ergebnisse der Endpunkte für die gesamte Studienpopulation von EMBRACE (Intention to treat). Ebenso sind die Ergebnisse einer vorher definierten Subgruppe, bestehend aus Patienten der Region Nordamerika, Europa und Australien, dargestellt (171, S. 58ff). Des Weiteren wurden post-hoc-Analysen für diese beiden Populationen durchgeführt, die das Gesamtüberleben von Eribulin versus Komparator aufgesplittet nach den jeweiligen einzelnen Vergleichstherapien darstellt. Diese sind als vertraulich klassifiziert und stehen der Öffentlichkeit nicht zur Verfügung (171, S. 66ff).

Das Gesamtüberleben der gesamten Studienpopulation sowie der Patienten der Region Nordamerika, Europa, Australien sind in Tabelle 6.34 dargestellt.

*Tabelle 6.34: STA Eribulin- Gesamtüberleben EMBRACE-Gesamtpopulation (Intention to treat) und Region Nordamerika, Europa, Australien zu beiden Auswertzeitpunkten (171, S. 58ff)*

	<b>Eribulin Median Gesamt- überleben Tage [95%KI]</b>	<b>TPC Median Gesamt- überleben Tage [95%KI]</b>	<b>Differenz Tage/ Monate</b>	<b>p-Wert</b>
<b>EMBRACE- Gesamtpopulation</b>				
<b>1. Auswertzeitpunkt</b>	399 [360; 434]	324 [282; 380]	75 Tage/ 2,5 Monate	0,041
<b>2. Auswertzeitpunkt</b>	403 [367; 438]	321 [281; 365]	82 Tage/ 2,7 Monate	0,014
<b>EMBRACE- Nordamerika, Europa, Australien</b>				
<b>1. Auswertzeitpunkt</b>	399 [359; 452]	306 [255; 332]	93 Tage/ 3,1 Monate	0,009
<b>2. Auswertzeitpunkt</b>	402 [359; 451]	308 [255; 332]	94 Tage/ 3,1 Monate	0,031

Die Evidence Review Group und das NICE lehnen die Betrachtung der Ergebnisse der Subgruppe mit Patienten der Region Nordamerika, Europa und Australien ab. Das Gesamtüberleben in dieser Subgruppe unterscheidet sich nicht signifikant vom Gesamtüberleben der Patienten in den anderen Regionen. Somit scheint die Prognose bei Eribulinbehandlung in den Regionen vergleichbar zu sein, und eine Subgruppenbildung anhand der Region ist nicht gerechtfertigt. Daher sollte das Gesamtüberleben der gesamten Studienpopulation (intention to treat) betrachtet werden, da nur so eine ausreichende Power der Ergebnisse gewährleistet ist (170, S. 36f, 172, S. 33). Die Verwendung des Gesamtüberlebens aus der Gesamtpopulation der EMBRACE-Studie im Gegensatz zum Gesamtüberleben der Patienten aus Nordamerika, Europa und Australien ist insofern relevant, als die Verlängerung des Gesamtüberlebens hier weniger als drei Monate beträgt. Eine Verlängerung des

Gesamtüberlebens um mindestens drei Monate ist eine der Bedingungen für die „end of life“-Kriterien.

Des Weiteren lehnen die ERG und das NICE die Betrachtung des Gesamtüberlebens von Eribulin versus den einzelnen Komparatoren ab. Begründet wird dies durch die fehlende Adjustierung für multiples Testen, welches die Wahrscheinlichkeit ein zufällig signifikantes Ergebnis zu finden erhöht. Als weiterer Grund werden die geringen Fallzahlen in den einzelnen Subgruppen genannt (170, S. 27).

Bei Patienten, die in der EMBRACE-Studie mit Eribulin behandelt worden sind, treten schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen häufiger auf als im Vergleichsarm (172, S. 8f).

#### Indirekter Vergleich

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Daten zu indirekten Vergleichen vor (171, S. 68).

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In der EMBRACE-Studie (167) sind keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst worden. Für eine Bewertung eines Wirkstoffes durch das NICE sind zwingend Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität notwendig, die in die gesundheitsökonomische Betrachtung einfließen (67, S. 37). In zwei multizentrischen, offenen, einarmigen Phase II-Studien sind Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben worden. In beiden Studien wurden tumorspezifische Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität verwendet. Die Rücklaufquote der Fragebögen ist unbekannt. Der pharmazeutische Unternehmer selbst macht die Aussage, dass die Datenlage dürftig ist, schwierig zu interpretieren und sich die Lebensqualität möglicherweise verbessert hat (171, S. 75ff). Diese erhobenen Daten werden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht für die gesundheitsökonomischen Modellierungen verwandt, da sie unter anderem nicht durch den generischen Fragebogen EQ-5D abgefragt worden sind (171, S. 118). Für die gesundheitsökonomische Betrachtung zieht der pharmazeutische Unternehmer Nutzwerte für metastasierten Brustkrebs aus der Literatur heran (171, S. 119ff). Das NICE zeigt sich irritiert, dass in der EMBRACE-Studie keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben worden sind (172, S. 45). Die ERG zeigt auf, dass das Alter der Studienpopulation aus EMBRACE vom Alter der Literaturkohorte verschieden ist. Eine Anpassung der Nutzwerte durch den pharmazeutischen Unternehmer für diesen Fakt hat nicht stattgefunden, würde sich aber zu seinen Gunsten auswirken (172, S. 16f).

#### **Gesundheitsökonomische Betrachtungen und Sensitivitätsanalysen**

Die gesundheitsökonomischen Betrachtungen finden anhand eines Markov-Modells für lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs mit den drei Zuständen behandelter Patient,

Progression oder Tod statt. Vor dem Zustand Tod wird für eine 21-tägige Zykluslänge ein terminaler Status für alle Patienten angenommen (171, S. 108). Die Modellierung erstreckt sich über 2,89 Jahre. Dies entspricht der Dauer des Follow up der EMBRACE-Studie. Es findet somit keine Extrapolation der klinischen Daten statt (172, S. 10). Der pharmazeutische Unternehmer geht ursächlich in seiner Modellierung von dem Gesamtüberleben des Patientenkollektivs aus Nordamerika, Europa und Australien aus (171, S. 152ff). Er stellt unter anderem jedoch ein Alternativszenario unter Verwendung der klinischen Daten der Gesamtpopulation der EMBRACE-Studie zur Verfügung (171, S. 174). In beiden Fällen werden die Modellierung der Kosteneffektivität von Eribulin gegenüber Therapie nach Wahl des Arztes und zusätzlich gegenüber den durch NICE im Final Scope definierten Komparatoren Capecitabin, Vinorelbin und Gemcitabin durchgeführt.

Die ERG und das NICE akzeptieren die Verwendung der klinischen Daten der Patienten aus Nordamerika, Europa und Australien nicht. Sie beziehen ihre Bewertung auf die Modellierungen basierend auf der Gesamtstudienpopulation. Die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten inkrementellen Kosteneffektivitätsschwellen (ICER) sind in Tabelle 6.35 dargestellt.

*Tabelle 6.35: STA Eribulin- Ergebnis der Modellierung der inkrementelle Kosteneffektivitätsschwellen (ICER) von Eribulin gegenüber verschiedenen Vergleichstherapien mit klinischen Daten der Patienten aus Nordamerika, Europa, Australien und der EMBRACE-Gesamtpopulation (171, S. 152f und 174)*

<b>Eribulin vs.</b>	<b>ICER Modellierung mit klinischen Daten der Patienten aus Nordamerika, Europa, Australien EMBRACE-Studie</b>	<b>ICER Modellierung mit klinischen Daten der Gesamtpopulation EMBRACE-Studie</b>
<b>TPC</b>	£46.050	£50.059
<b>Capecitabin</b>	£47.631	£92.082
<b>Vinorelbin</b>	£35.602	£41.276
<b>Gemcitabin</b>	£27.183	£26.242

Der pharmazeutische Unternehmer führt One-Way-Sensitivitätsanalysen durch. Die inkrementellen Kosteneffektivitätsschwellen hängen am stärksten von der Körperoberfläche des Patienten, der Dosis und den Kosten von Eribulin ab (171, S. 153ff).

Die ERG sieht das vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichte Markov-Modell generell als geeignet für die gesundheitsökonomischen Betrachtungen an (170, S. 62). Es wird kritisiert, dass das Modell auf der Annahme basiert, dass die Chemotherapien ambulant und nicht tagesklinisch gegeben werden. Für den terminalen Zustand beziehen sich die eingeflossenen Kosten auf eine Pflege im Hospiz. Diese Annahme wird von der ERG infrage gestellt, da die Mehrzahl der Patienten den terminalen Zustand kostengünstiger zu Hause oder im Krankenhaus verbringt (172, S. 16). Die Adjustierung führt zur Erhöhung des ICER auf £52.446/ QALY

(172, S. 16). In die Modellierung des pharmazeutischen Unternehmers fließen nur unerwünschte Arzneimittelwirkungen ein, die mehr als 10% der Patienten betroffen haben. Dadurch wird beispielsweise die kostenintensive febrile Neutropenie, die bei Eribulin häufiger als im Vergleichsarm auftritt (4,6% vs. 1,6%) ausgeschlossen (170, S. 65). Weitere Punkte werden von der ERG kritisch bewertet. Die ERG selbst kommt bei Neuberechnung des ICER auf einen Wert von £68.590/ QALY bei Verwendung des Gesamtüberlebens der gesamten EMBRACE-Population (170, S. 77). Dieser Wert wird beim Single Technology Appraisal als optimistischer Wert ausgelegt, da beispielsweise der Verlust von Lebensqualität durch Haarausfall noch nicht in der Modellierung enthalten ist (172, S. 29f). Das NICE sieht die Kriterien des „end of life“ für Eribulin als nicht gegeben an. Ausschlaggebend hierfür ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens um weniger als drei Monate durch Eribulin vs. Therapie nach Wahl des Arztes in der Gesamtpopulation der EMBRACE-Studie (172, S. 24f).

### **Inzidenz, Prävalenz, Zielpopulation**

Der pharmazeutische Unternehmer gibt keine Inzidenz- und Prävalenzraten für lokal fortgeschritten oder metastasierenden Brustkrebs an und klassifiziert die Datenlage als schlecht (171, S. 21f). Der pharmazeutische Unternehmer schätzt die Zielpopulation für Eribulin auf 1100 bis 1700 Patienten in England und Wales (171, S. 123).

### **Jahrestherapiekosten**

Für Eribulin war vor der Durchführung des Single Technology Appraisals ein Patient Access Scheme zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem britischen Gesundheitsministerium vereinbart worden. Die darin vereinbarten Preise sind vertraulich (172, S. 4). Daher sind Aussagen über die Jahrestherapiekosten von Eribulin nicht möglich.

### **Empfehlung**

Das NICE empfiehlt den Einsatz von Eribulin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses, nach vorausgegangener Behandlung mit zwei Chemotherapien nicht. Die Ablehnung von Eribulin liegt in dem hohen ICER von mindestens £68.590/ QALY begründet (172, S. 34).

Der pharmazeutische Unternehmer reichte gegen das Ergebnis der Bewertung eine Anfechtung ein. Dieser Anfechtung wurde nicht stattgegeben (174).

### 6.5.5 Zusammenfassung Eribulin

Tabelle 6.36: Eribulin- Synopse der Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals des NICE

	Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V	Single Technology Appraisal des NICE
<b>Indikation</b>	Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, bei denen nach mindesten zwei Chemotherapien eine erneute Progression eingetreten ist A Patienten, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanbehandlung nicht mehr infrage kommen B Patienten, die für eine erneute Behandlung mit Anthrazyklinen oder Taxanen infrage kommen	Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, bei denen nach mindesten zwei Chemotherapien eine erneute Progression eingetreten ist
<b>Von HTA-Agentur festgelegte Komparatoren für HTA</b>	A Vinorelbin oder Capecitabin B Anthrazyklin oder Taxan	Vinorelbin Capecitabin Gemcitabin
<b>Vom pharmazeutischen Unternehmer für HTA verwendete Komparatoren</b>	Treatment of Physicians Choice	Treatment of Physicians Choice
<b>Akzeptanz der Komparatoren durch HTA-Agentur</b>	nein	ja
<b>Direkter Vergleich: betrachtete/ infrage kommende Studien</b>	A EMBRACE-Studie (Teilpopulation mit erfolgter/ geplanter Mitoxantron- oder Capecitabin-Behandlung) B EMBRACE-Studie (Teilpopulation mit erfolgter/ geplanter Taxan- oder Anthrazyklin-Behandlung)	EMBRACE-Studie
<b>Indirekter Vergleich betrachtete/ infrage kommende Studien</b>	keine	keine
<b>Direkter Vergleich: für Entscheidung relevante klinische Endpunkte</b>	Gesamtüberleben unerwünschte Ereignisse unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 3 unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 4	Gesamtüberleben

<b>Indirekter Vergleich: für Entscheidung relevante klinische Endpunkte</b>	entfällt	entfällt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	nicht in EMBRACE-Studie erhoben	nicht in EMBRACE-Studie erhoben, Daten aus Literatur für gesundheitsökonomische Betrachtung
<b>Gesundheits- ökonomische Betrachtung</b>	entfällt	Markov-Modell über 2,89Jahre (Dauer Follow up der EMBRACE- Studie) von NICE angenommener ICER: >£68.590/ QALY
<b>Zusatznutzen in Dossierbewertung IQWiG</b>	A kein Zusatznutzen B kein Zusatznutzen	
<b>Zusatznutzen GBA- Beschluss/ Empfehlung NICE</b>	A Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen B Anhaltspunkt für geringeren Nutzen als zweckmäßige Vergleichstherapie	kein Einsatz innerhalb des NHS
<b>Jahrestherapiekosten (Berechnung analog GBA, für UK in Euro nach Tagesumtauschkurs bei GBA-Beschluss und kaufkraftbereinigt)</b>	Eribulin: 44.411,82€ Capecitabin: 7438,08€ Vinorelbin: 7439,12€ Taxane: 27.781,57-30.754,70€ Anthrazykline: 6256,68€- 41.948,40€	nicht darstellbar
<b>Zielpopulation für Indikation</b>	A 4500-5850 Patienten B 1500-1950 Patienten	1182 Patienten in England
<b>GBA: Zielpopulation für Indikation(en) mit festgestellten Zusatznutzen NICE: erwartete tatsächliche Zielpopulation</b>	4500-5850 Patienten	keine, da keine Empfehlung Einsatz im NHS

## 6.6 Retigabin

### 6.6.1 Kurzvorstellung Retigabin

Retigabin mit dem Handelsnamen Trobalt® ist ein Antiepileptikum, welches durch Öffnung von Kaliumkanälen der Neuronen das Ruhemembranpotential stabilisiert. Es ist zugelassen bei Erwachsenen als Zusatztherapie der fokalen Epilepsie mit oder ohne sekundäre Generalisierung (175).

Die Epilepsie tritt in verschiedenen Formen auf. Sie wird orientierend in zwei Anfallstypen unterschieden, denen diverse Unterformen zugeordnet sind. Einerseits kann es sich um fokale Anfälle handeln, diese beginnen in einem Hirnareal mit oder ohne Bewusstseinseintrübungen und können sich dann über das gesamte Hirn ausbreiten (die sogenannten sekundär generalisierten fokalen Anfälle). Andererseits können epileptische Anfälle von Anbeginn im gesamten Hirn auftreten, die generalisierten Anfälle. Als Zusatztherapie wird bei der Behandlung der Epilepsie eine Therapie bezeichnet, die bei mangelndem Therapieerfolg einer Monotherapie (Basistherapie) mindestens ein weiteres Antiepileptikum (sogenanntes Add-on) in die Behandlung einfügt (Kombinationstherapie) (176). Retigabin wird 3-mal täglich in einer Gesamttagesdosierung von 600-1200mg oral als Tablette eingenommen (175).

Aufgrund des sehr häufigen Auftretens der unerwünschten Arzneimittelwirkung Pigmentveränderungen im Augengewebe ist die Zulassung von Retigabin eingeschränkt worden. Der Hersteller informierte darüber mittels Rote-Hand-Briefes am 24.06.2013. Trobalt® ist seitdem nur noch für Patienten indiziert, bei denen andere Kombinationstherapien von Antiepileptika nicht wirkten oder nicht vertragen wurden (177). Die Zulassungen in Deutschland und Großbritannien entsprechen einander (175, 178).

### 6.6.2 Dossierbewertung des IQWiG

Der pharmazeutische Unternehmer reicht ein Dossier im November 2011 ein. (179–182). Eine Beratung zum Dossier durch den Gemeinsamen Bundesausschuss hat der pharmazeutische Unternehmer nicht in Anspruch genommen (183, S. 5).

#### Untersuchte Population, Indikationen, Komparatoren

Retigabin wird analog der Zulassung für Erwachsene als Zusatztherapie für fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V bewertet (184, S. 3).

Der Gemeinsame Bundesausschuss legt als zweckmäßige Vergleichstherapie Lamotrigin als Add-on zur Basistherapie mit anderen Antiepileptika fest. Sollte Lamotrigin Basistherapie sein,



so ist das Add-on Topiramat als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden (183, S. 3). Zweckmäßige Vergleichstherapien müssen in Deutschland zugelassen sein und über Evidenz nach dem allgemein wissenschaftlichen Stand für den Einsatz im Anwendungsgebiet verfügen (47). Dies trifft für weitere elf Wirkstoffe für das Anwendungsgebiet zu (183, S. 3). Zum Zeitpunkt der Frühen Nutzenbewertung von Retigabin (Beschlussfassung 03.05.2012) war in der damals gültigen ersten Fassung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AMNutzenV) §6 Abs. 1 gesetzlich verankert, dass bei mehreren möglichen Alternativen die wirtschaftlichere Variante zu wählen ist (185). Für Lamotrigin und Topiramat galten zum Bewertungszeitpunkt Festbeträge, daher wurden diese als zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt (183, S. 3f). Der Paragraph 6 der AMNutzenV enthält in der derzeit gültigen Fassung vom 27.03.2014 die Beschränkung auf die wirtschaftlichere Therapie nicht mehr (47).

Der pharmazeutische Unternehmer weicht von den vom Gemeinsamen Bundesausschuss definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien ab. Er führt in seinem Dossier die Bewertung von Retigabin gegen den Komparator Lacosamid mittels indirekten Vergleich durch (183, S. 5). Dieses Vorgehen begründet der pharmazeutische Unternehmer damit, dass Retigabin als Add-on Therapie ähnlich wie Lacosamid spät in der Behandlungssequenz der Epilepsie genutzt werden würde (181, S. 10). Das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen sieht die Abweichung von der definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht hinreichend begründet an (184, S. 6ff).

## **Medizinisches Ergebnis**

### Direkter Vergleich und indirekter Vergleich

Aufgrund der Abweichung des pharmazeutischen Unternehmers von den definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien Lamotrigin beziehungsweise Topiramat liegen keine relevanten Daten für den direkten oder indirekten Vergleich von Retigabin vor. Ein Zusatznutzen kann daher vom IQWiG nicht festgestellt werden (184, S. 5).

### **Zusammenfassung IQWiG**

Das IQWiG kann aufgrund fehlender Daten keinen Zusatznutzen für Retigabin feststellen (184, S. 5). Das Institut folgt den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers zu Prävalenz und Inzidenz der Epilepsie und erachtet die präsentierten Daten als plausibel (184, S. 13). Der pharmazeutische Unternehmer geht von einer Prävalenz für Epilepsie von 0,5% bis 1% aus. Die Inzidenz wird mit 40 bis 100 je 100.000 Personen angegeben. Der Anteil von Epilepsiepatienten mit einer fokalen Form der Epilepsie wird auf 60% geschätzt (181, S. 32). Da jedoch kein Zusatznutzen festgestellt wurde, ergibt sich auch keine Zielpopulation für Retigabin (184, S. 13f).

### 6.6.3 Beschluss des GBA

Die erforderlichen Nachweise für eine Feststellung eines Zusatznutzens von Retigabin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht erbracht. Daher wird für Retigabin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßige Vergleichstherapie von Lamotrigin beziehungsweise Topiramate festgestellt (186, S. 3). Die Zielpopulation der Indikation wird mit 85.000 bis 175.000 Patienten festgelegt (186, S. 3). Die Jahrestherapiekosten von Retigabin im ersten Jahr nach Zulassung sind mit 1965,66 Euro bis 3215,13 Euro im Vergleich zu Lamotrigin (bis 419,04 Euro) beziehungsweise Topiramate (bis 912,75 Euro) höher (186, S. 5). Die Jahrestherapiekosten für Retigabin ergeben sich aus einer angenommenen Dosierung von 600mg bis 1200mg täglich, kontinuierlich eingenommen unter Verwendung der größten Packungsgröße nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (186, S. 3ff).

Der pharmazeutische Unternehmer entschied sich aus strategischen Preisüberlegungen, das Präparat Trobalt® am 01.07.2012 vom deutschen Markt zu nehmen, bevor er mit dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen nach §130b SGB V über den Erstattungspreis von Retigabin ab dem 13. Monat in Verhandlung treten sollte (187).

Im weiteren Verlauf fand aufgrund der veränderten Datenlage, die zu einer Einschränkung der Zulassung geführt hatte, eine erneute Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V statt (188). In dieser Nutzenbewertung waren als zweckmäßige Vergleichstherapien Tiagabin, Valproinsäure, Vigabatrin oder Therapie nach Wahl des Arztes festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer reichte die erforderlichen Unterlagen nicht ein, sodass auch in dieser Nutzenbewertung mit Beschluss am 03.07.2014 kein Zusatznutzen festgestellt wurde (189).

### 6.6.4 Single Technology Appraisal des NICE

Die Bewertung der eingereichten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers erfolgt durch das Centre for Reviews and Dissemination, Centre for Health Economics der University of York als beauftragte Evidence Review Group (190). Diese Bewertung sowie die eingereichten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers selbst (191) fließen neben Aussagen von Patienten und klinischen Experten in das Single Technology Appraisal des National Institute of Health and Care Excellence ein (192). Die ERG hat keine eigenständige Literaturrecherche für die Bewertung von Retigabin zur Anwendung innerhalb der Zulassung durchgeführt (190, S. 27).

#### Untersuchte Population, Indikationen, Komparatoren

Retigabin wird innerhalb seiner Zulassung als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle von Erwachsenen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bewertet. Das NICE legt in seinem Scope elf Antiepileptika als Komparatoren für den Vergleich mit Retigabin fest (193, S. 2).

## Medizinisches Ergebnis

### Direkter Vergleich

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für die klinische Effektivität die Daten von drei doppelblinden randomisierten Studien Retigabin versus Placebo heran. Study 205 ist ein Phase 2b-Studie mit 399 Teilnehmern, die 600mg, 900mg, 1200mg Retigabin gegenüber Placebo vergleicht (194). RESTORE 1 und RESTORE 2 sind Phase III-Studien mit 306 beziehungsweise 539 Teilnehmern, die einerseits 1200mg Retigabin (RESTORE 1, unveröffentlicht) und andererseits in RESTORE 2 600mg oder 900mg Retigabin (195) gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 16 bis 18 Wochen verglichen haben. Retigabin wurde innerhalb von 4 bis 8 Wochen eingeschlichen und dann über 8 bis 12 Wochen in der jeweiligen Erhaltungsdosis appliziert. Die Patienten waren im Durchschnitt 37 Jahre alt und hatten seit 22 Jahren Epilepsie. Zum Studieneinschluss wird die Mehrzahl der Patienten mit mindestens zwei Antiepileptika behandelt (191, S. 64ff). Diese Patienten stellen eine stärker behandelte Subpopulation dar als die Patientengruppe, für die Retigabin zugelassen ist (190, S. 28). Retigabin ist zugelassen als Add-on zu mindestens einem Antiepileptikum als Basistherapie.

In allen drei Studien wurden die Responderrate, gemessen als Reduktion der Krampffrequenz von mehr als 50%, die prozentuale Veränderung der Krampffrequenz und die Anzahl anfallsfreier Patienten erfasst. In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse für die Erhaltungsphasen der Studien von Retigabin versus Placebo zusammengefasst.

Tabelle 6.37: STA Retigabin- klinische Ergebnisse der klinischen Studien Study 205, RESTORE 1 und RESTORE 2 Retigabin versus Placebo (191, S. 76ff)

	Placebo	600mg Retigabin	900mg Retigabin	1200mg Retigabin
<b>Study 205</b>				
<b>Therapieresponder [%]</b>	25,6%	27,7%	40,5%	41,2%
p-Wert		0,845	0,057	0,010
<b>Änderung Krampffrequenz Median [%]</b>	-22,9%	-30,4%	-35,8%	-43,7%
p-Wert		0,536	0,170	0,008
<b>Krampffreie Patienten [%]</b>	4%	2%	5%	9%
<b>RESTORE 1</b>				
<b>Therapieresponder [%]</b>	22,6%	-	-	55,5%
p-Wert				<0,001
<b>Änderung Krampffrequenz Median [%]</b>	-18,9%	-	-	-54,5%
p-Wert				<0,001
<b>Krampffreie Patienten [%]</b>	1,5%			7,6%
<b>RESTORE 2</b>				
<b>Therapieresponder [%]</b>	18,9%	38,6%	47,0%	-
p-Wert		<0,001	<0,001	
<b>Änderung Krampffrequenz Median [%]</b>	-17,4%	-35,3%	-44,3%	-
p-Wert		0,002	<0,001	-
<b>Krampffreie Patienten [%]</b>	1,2%	3,2%	4,7%	

Das NICE sieht die klinische Wirksamkeit von Retigabin gegenüber Placebo als gegeben an (192, S. 17).

Der pharmazeutische Unternehmer führt eine gepoolte Analyse über alle drei Studien zur Adressierung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch. Die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung ist Schwindel. Ein Abbruch der Behandlung aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen findet bei 11% der Patienten mit Placebo und bei 17%, 25% und 31% der Patienten mit 600mg bzw. 900mg bzw. 1200mg Retigabin statt (191, S. 127ff). Das NICE erachtet das unerwünschte Arzneimittelwirkungsprofil als vergleichbar mit anderen Antiepileptika (192, S. 18).

#### Indirekter Vergleich

Die Studienprotokolle von Study 205, RESTORE 1 und RESTORE 2 entsprechen den Vorgaben der European Medicines Agency (EMA) zur Durchführung von Studien mit Medikamenten zur Behandlung der Epilepsie (190, S. 27). Die Studien entsprechen jedoch nicht den Vorgaben des final scope von NICE zur Bewertung von Retigabin. Dort sind als zulässige Komparatoren elf antiepileptische Wirkstoffe definiert. Ein Vergleich gegenüber Placebo als Komparator ist nicht definiert (193, S. 2). Daher führt der pharmazeutische Unternehmer zwei indirekte Netzwerkanalysen mit Retigabin durch. Die Netzwerkanalysen werden auf fünf Antiepileptika beschränkt (im Vergleich zu elf durch NICE definierte). Dies

wird mit einem ähnlich späten Einsatz dieser Antiepileptika analog klinischer Leitlinien und ähnlichen Studienprotokollen begründet (191, S. 82). Dabei wird Retigabin mit Eslicarbazepin, Lacosamid, Pregabalin, Tiagabin und Zonisamid verglichen. Die ERG sieht die Einschränkung der Komparatoren kritisch (190, S. 63). Das NICE akzeptiert nach Diskussion mit klinischen Experten die Beschränkung der Komparatoren, da dies wahrscheinlich die klinische Praxis widerspiegelt (192, S. 16). Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert 17 relevante randomisierte Studien, die als Vergleichstherapie jeweils Placebo verwenden: drei für Eslicarbazepin, drei für Lacosamid, fünf für Pregabalin, drei für Tiagabin, drei für Zonisamid (191, S. 82ff). Eine Netzwerkanalyse bezieht sich auf die Daten der gesamten Studiendauer, während die zweite Netzwerkanalyse die Daten der Erhaltungsphase verwendet. Je nach Verfügbarkeit der Daten werden die randomisierten Studien den entsprechenden Netzwerkanalysen zugeteilt. Als Ergebnisparameter werden die Therapieresponderraten, die Rate krampffreier Patienten und die Raten für einen Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen verwendet (191, S. 100).

Die Antiepileptika werden jeweils untereinander über den gemeinsamen Komparator Placebo verglichen. Eslicarbazepin, Lacosamid, Retigabin, Pregabalin, Tiagabin und Zonisamid sind gegenüber Placebo effektiv. Ein signifikanter Unterschied in den untersuchten Endpunkten gegenüber Retigabin ergibt sich mit Ausnahme des weniger effektiven Pregabalins nicht (191, S. 100ff). Der pharmazeutische Unternehmer hält Retigabin in der klinischen Wirksamkeit für vergleichbar mit den weiteren untersuchten Antiepileptika (191, S. 15). Die ERG und das NICE schließen sich dieser Einschätzung an (190, S. 63, 192, S. 17f).

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Sowohl in RESTORE 1 und RESTORE 2 werden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den krankheitsspezifischen Fragebogen Quality of Life in Epilepsy 31P (QOLIE 31P) erhoben. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (191, S. 80). Für die gesundheitsökonomischen Betrachtungen verwendet der pharmazeutische Unternehmer nicht die in RESTORE 1 und 2 ermittelten Nutzwerte, sondern Nutzwerte aus der Literatur. Er begründet dies mit der Nichtübertragbarkeit der Nutzwerte des QOLIE 31P auf die von NICE geforderten, mittels EQ-5D erhobenen. Es erschließt sich nicht, wieso im Rahmen der Studien keine EQ-5D Nutzwerte ermittelt worden sind. Die aus der Literatur herangezogenen Nutzwerte seien von NICE selbst für gesundheitsökonomische Betrachtungen herangezogen worden (191, S. 177ff). Die Nutzwerte sind im Rahmen einer sechsmonatigen offenen Beobachtungsstudie von 125 mit Topiramat, Lamotrigin, Gabapentin, Clobazam oder Vigabatran behandelten Patienten erhoben worden (191, S. 182). Die in dieser Beobachtungsstudie untersuchten Antiepileptika sind nicht Gegenstand der gesundheitsökonomischen Betrachtung.

## Gesundheitsökonomische Betrachtungen und Sensitivitätsanalysen

Die gesundheitsökonomische Betrachtung führt der pharmazeutische Unternehmer an einem Entscheidungsbaum über den Zeitraum von zwei Jahren aus. Retigabin, Eslicarbazepin, Lacosamid, Pregabalin, Tiagabin, Zonisamid und Placebo werden betrachtet. Der pharmazeutische Unternehmer führt keine gesundheitsökonomische Betrachtung gegenüber Carbamazepin, Clobazam, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Natriumvalproat und Topiramat durch (191, S. 11). Diese Wirkstoffe sind aufgrund ihrer besseren Kosteneffektivität nach Vorstellungen des NICE vor den anderen verfügbaren Add-on-Therapien einzusetzen (190, S. 17).

Der Entscheidungsbaum hat vier diskrete Gesundheitszustände: Krampffreiheit, Ansprechen auf Therapie, Nichtansprechen auf Therapie und Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die Daten zur klinischen Effektivität entstammen den durchgeführten Netzwerkanalysen. Für die Nutzwerte zieht der pharmazeutische Unternehmer Daten aus der Literatur heran. Betrachtete Kosten sind die Arzneimittelkosten, die Kosten für Therapiemonitoring und die Kosten, die durch epileptische Anfälle entstehen (191, S. 147ff). Die Zustände Ansprechen/ Nichtansprechen auf Therapie und Anfallsfreiheit werden in Woche 26 des Zweijahresmodells erreicht. Der Patient verbleibt für die Restlaufzeit des Modells in diesem Zustand. Der Abbruch einer Therapie aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist bereits nach 13 Wochen modelliert. Für den restlichen Verlauf wird bei Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen beziehungsweise diese aufgrund von unerwünschte Arzneimittelwirkungen abgebrochen hatten, eine Behandlung mit Carbamazepin angenommen. Dabei entstehen die Kosten der Therapie, aber ein klinischer Nutzen wird nicht angenommen (191, S. 153f). Der pharmazeutische Unternehmer begründet die Wahl des Zeithorizontes von zwei Jahren mit der damit verbundenen geringen Extrapolation von Daten (191, S. 156).

Die ERG hält die Verwendung eines Markov-Modells für die geeignetere Methode zur Betrachtung der gesundheitsökonomischen Aspekte, da dies größere Flexibilität erlaubt (190, S. 76). Ein Therapiewechsel zu anderen Add-on Antiepileptika ist im Entscheidungsbaum des pharmazeutischen Unternehmers bei Therapieversagen oder -unterbrechung nicht modelliert (190, S. 76). Die Annahme, dass der Patient zu einer Monotherapie mit Carbamazepin wechselt, wird zurückgewiesen (190, S. 77). Der gewählte Zeithorizont von zwei Jahren wird als zu kurz für die Betrachtung einer chronischen Erkrankung erachtet (190, S. 76). Die ERG hält das verwendete Modell für eine zu stark vereinfachte Modellierung der klinischen Realität (190, S. 76).

Der pharmazeutische Unternehmer führt Ein-Weg-Sensitivitätsanalysen zur Adressierung der Unsicherheit durch. Die Ergebnisse dieser Betrachtung sind in einem nicht öffentlich verfügbaren Appendix hinterlegt (191, S. 226).

Die ERG führt eigene Modellierungen anhand eines Markov-Modells über 15 Jahre durch, welche zu ähnlichen Ergebnissen wie die Modellierungen des pharmazeutischen Unternehmers führen (192, S. 19).

Die gesundheitsökonomischen Betrachtungen sind aufgrund der schlechten Datenlage zur klinischen Effektivität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit großer Unsicherheit behaftet (192, S. 22). Im Vergleich zum Komparator Placebo erreicht Retigabin je nach verwendeten Annahmen sowohl beim pharmazeutischen Unternehmer als auch bei der ERG einen ICER von £40.000 bis £60.000/ QALY (192, S. 22). Retigabin wird vom pharmazeutischen Unternehmer selbst gegenüber Placebo als nicht kosteneffektiv für das NHS eingeschätzt (191, S. 220). Im final scope für die Bewertung von Retigabin als Add-on Therapie der fokalen Epilepsie ist eine Nichtbehandlung nicht als möglicher Komparator für Retigabin aufgeführt (193, S. 2). Damit ist Bewertung von Retigabin gegenüber keiner Add-on Therapie bei fokaler Epilepsie nicht Gegenstand des durchgeführten Single Technology Appraisals (192, S. 22). Unter Berücksichtigung von großer Unsicherheit verfügt Retigabin gegenüber den aktiven Komparatoren Eslicarbazepin, Lacosamid, Pregabalin, Tiagabin und Zonisamid über eine vergleichbare klinische Wirksamkeit bei vergleichbaren Kosten (192, S. 22f).

### **Inzidenz, Prävalenz, Zielpopulation**

Der pharmazeutische Unternehmer gibt für Epilepsie eine Prävalenz von 0,8% in England und von 0,6% in Wales an. Er geht von einem Anteil von 52% für die fokale Epilepsie aus (191, S. 236). Die Daten zur Zielpopulation von Retigabin sind durch Schwärzung nicht öffentlich zugänglich (191, S. 238).

### **Jahrestherapiekosten**

Die Tagestherapiekosten werden vom pharmazeutischen Unternehmer mit £3,84 in der Dosierung von 600mg angegeben (191, S. 201). Daraus ergeben sich bei kontinuierlicher Einnahme Jahrestherapiekosten von £1401,60. Am Tag des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschuss zu Retigabin am 03.05.2012 lag der Umrechnungskurs von £1 bei 1,23€ (196). Damit würden sich Jahrestherapiekosten von 1723,97€ für Retigabin ergeben. Kaufkraftbereinigt entspricht dies Jahrestherapiekosten von 1553,13€. Die Angabe von Tagestherapiekosten für Lamotrigin und Topiramat hat nicht stattgefunden, da diese für den pharmazeutischen Unternehmer keine relevanten Komparatoren für Retigabin darstellen und somit keine Tagestherapiekosten in den Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers angegeben sind.

### **Empfehlung**

Das NICE empfiehlt den Einsatz von Retigabin bei Erwachsenen als Add-on Therapie innerhalb des NHS zur Behandlung der fokalen Epilepsie mit oder ohne sekundäre Generalisierung nur,

wenn eine vorausgegangene Behandlung mit Carbamazepin, Clobazam, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Natriumvalproat oder Topiramat nicht erfolgreich war oder nicht vertragen wurde (192, S. 3).

## 6.6.5 Zusammenfassung Retigabin

Tabelle 6.38: Retigabin- Synopse der Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals des NICE

	Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V	Single Technology Appraisal NICE
<b>Indikation</b>	Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen	Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen
<b>Von HTA-Agentur festgelegte Komparatoren für HTA</b>	Lamotrigin oder Topiramat	Eslicarbazepin Gabapentin Lacosamid Lamotrigin Levetiracetam Natriumvalproat Oxcarbazepin Pregabalin Tiagabin Topiramat
<b>Vom pharmazeutischen Unternehmer für HTA verwendete Komparatoren</b>	Lacosamid	Placebo Eslicarbazepin Lacosamid Pregabalin Tiagabin Zonisamid
<b>Akzeptanz der Komparatoren durch HTA-Agentur</b>	nein	ja
<b>Direkter Vergleich: betrachtete/ infrage kommende Studien</b>	keine	Study 205-Studie RESTORE1-Studie RESTORE2-Studie
<b>Indirekter Vergleich: betrachtete/ infrage kommende Studien</b>	keine	Netzwerkanalyse 17 weiterer Studien
<b>Direkter Vergleich: für Entscheidung relevante klinische Endpunkte</b>	entfällt	Therapieresponderrate Änderung Krampffrequenz Rate krampffreier Patienten
<b>Indirekter Vergleich: für Entscheidung relevante klinische Endpunkte</b>	entfällt	Therapieresponderrate Rate krampffreier Patienten Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	keine	in RESTORE 1 und RESTORE 2 über QOLIE 31P erhoben, für gesundheitsökonomische Betrachtung Daten aus Literatur (offene Beobachtungsstudie)



<b>Gesundheits- ökonomische Betrachtung</b>	entfällt	pharmazeutische Unternehmer: Entscheidungsbaum über 2 Jahre ERG: Markov-Modell über 15 Jahre vergleichbare klinische Effektivität und Kosten gegenüber Eslicarbazepin, Lacosamid, Pregabalin, Tiagabin und Zonisamid
<b>Zusatznutzen in Dossierbewertung IQWiG</b>	Zusatznutzen nicht belegt	
<b>Zusatznutzen GBA- Beschluss/ Empfehlung NICE</b>	Zusatznutzen nicht belegt	Einsatz als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle wenn auf Behandlung mit Carbamazepin, Clobazam, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Natriumvalproat, Oxcarbazepin, Topiramat kein adäquates Ansprechen oder nicht toleriert
<b>Jahrestherapiekosten (Berechnung analog GBA, für UK in Euro nach Tagesumtauschkurs bei GBA-Beschluss und kaufkraftbereinigt)</b>	Retigabin vom pharmazeutischen Unternehmer durch opt-out vor Preisverhandlungen vom deutschen Markt genommen	Retigabin: 1553,13€
<b>Zielpopulation für Indikation</b>	85.000- 175.000 Patienten	50.214 Patienten in England
<b>GBA: Zielpopulation für Indikation(en) mit festgestellten Zusatznutzen NICE: erwartete tatsächliche Zielpopulation</b>	0 Patienten	unbekannt

## 6.7 Verordnungsdatenanalyse

In den nachfolgenden Kapiteln werden die Verordnungen von neu zugelassenen Wirkstoffen, bei denen sowohl eine Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V mit Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschuss bis zum 31.12.2012 und ein entsprechendes Single Technology Appraisal des National Institute for Health and Care Excellence vorliegt, vorgestellt.

In jedem Kapitel sind übersichtsartig in einer Tabelle die bewerteten Indikationen des neu zugelassenen Arzneimittels, sowie die für diese Indikation gewählten Komparatoren der Institute dargestellt. Die Feststellung über das Ausmaß des Zusatznutzens des Gemeinsamen Bundesausschusses sowie die entsprechende Empfehlung des NICE sind vergleichend aufgeführt. Die im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses angenommene Zielpopulation der gesetzlich Krankenversicherten und separat die Zielpopulation, für die ein Zusatznutzen festgestellt wurde, werden dargestellt. Analog hierzu werden die Zahlen, der vom NICE verwendeten Zielpopulationen aus den Costing Templates des jeweiligen Arzneimittels aufgeführt.

Es wird basierend auf den Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes von einer Versichertenzahl von 69.854.922 gesetzlich Versicherten am 01.07.2013 in Deutschland ausgegangen (197). Daraus lässt sich die Zielpopulation/ 1000 gesetzlich Versicherte entwickeln. Ausgehend von 91 Tagen je Quartal wird die theoretische Verordnungsdichte in DDD/ 1000 Versicherte dargestellt. Für England und Wales wird von einer Bevölkerungszahl von 56.948.229 am 30.06.2013 ausgegangen (53.865.817 Einwohner England und 3.082.412 Einwohner Wales) (198). Für die NICE-Empfehlung wird analog zum Vorgehen für Deutschland die Zielpopulation/ 1000 Einwohner England und Wales und die theoretische Verordnungsdichte in DDD/ 1000 Versicherte ermittelt.

Im anschließenden Diagramm ist die quartalsweise Verordnung des Arzneimittels seit Zulassung und bis zum 31.12.2013 in DDDs und in DDDs/ 1000 Versicherte für die AOK PLUS Versicherten Sachsens und die Bevölkerung von Wales dargestellt. In den Diagrammen sind ebenso jeweils der Tag der europäischen Zulassung, der Tag der Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses und der Monat der Publikation der NICE-Guidance durch farbige Balken markiert. In einem zweiten Diagramm wird die prozentuale Mehrverordnung im quartalsmäßigen Verlauf zum Vorquartal für das jeweilige Arzneimittel dargestellt (+100% entspricht einer Verdoppelung des Verordnung, +200% einer Verdreifachung). In einem weiteren Diagramm wird der prozentuale Anteil der Verordnungen für die angenommene Zielpopulation dargestellt. Bei Ticagrelor und Fingolimod sind vergleichend die zeitlichen Verläufe der Verordnungen der Komparatoren

aufgeführt. Bei den anderen Arzneistoffen erfolgt eine Begründung, wieso eine Verordnungsdatenanalyse der Vergleichstherapien nicht sinnvoll erscheint.

## 6.7.1 Herz-Kreislauf-Erkrankungen

### 6.7.1.1 Apixaban

Tabelle 6.39: Apixaban- GBA-Beschluss (199) und NICE-Guidance (200, 201)- Übersicht der Indikationen, der festgelegte Komparatoren, der Ergebnisse, der Zielpopulation und die theoretisch erwarteten Verordnungszahlen

	<b>GBA-Beschluss</b>	<b>NICE-Guidance</b>
<b>Indikation(en)</b>	<b>1. 07.06.2012</b> Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Erwachsenen nach A elektiven Knieersatzoperationen B elektiven Hüftgelenkersatzoperationen  <b>2. 20.06.2013</b> Prophylaxe von Schlaganfällen bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulären Vorhofflimmern und weiteren Risikofaktoren	<b>1. 01/12</b> Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Erwachsenen nach A elektiven Knieersatzoperationen B elektiven Hüftgelenkersatzoperationen  <b>2. 02/13</b> Prophylaxe von Schlaganfällen bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulären Vorhofflimmern und weiteren Risikofaktoren
<b>Festgelegte Komparatoren</b>	1. für Indikation zugelassene niedermolekulare Heparine 2. Vitamin K-Antagonisten	1. niedermolekulare Heparine Fondaparinux Rivaroxaban Dabigatran 2. Vitamin K-Antagonisten Dabigatran Rivaroxaban
<b>Zusatznutzen/ Empfehlung</b>	1: A kein Beleg für einen Zusatznutzen B Hinweis für einen geringen Zusatznutzen 2. Hinweis für einen geringen Zusatznutzen	1. Einsatz innerhalb des NHS  2. Einsatz innerhalb des NHS

<b>Zielpopulation Gesamt für Indikation(en)</b>	1. <b>A</b> 165.000 Patienten <b>B</b> 225.000 Patienten 2. 926.000- 1.093.000 Patienten	1. <b>A</b> 70.000 Patienten mit Kniegelenkersatz in England <b>B</b> 55.000 Patienten mit Hüftgelenkersatz in England 2: siehe nächste Tabellenzeile
<b>GBA: Zielpopulation für Indikation(en) mit festgestellten Zusatznutzen NICE: erwartete tatsächliche Zielpopulation</b>	1. <b>B</b> 225.000 Patienten 2. 926.000- 1.093.000 Patienten und 225.000 Patienten von bereits zugelassener Indikation 1.B	1. bis zu 125.000 Patienten in England 2. Prävalenz: 800/100 000 Patienten
<b>Zielpopulation/ 1000 Versicherte</b>	1. <b>B</b> 3,22 Patienten/ 1000 Versicherte 2. 16,48-18,87 Patienten/ 1000 Versicherte = 13,26-15,65 Patienten/ 1000 Versicherte und zusätzlich 3,22 Patienten/ 1000 Versicherte von Indikation 1.B	1. 2,32 Patienten/ 1000 Versicherte = <b>A</b> 1,30 Patienten/ 1000 Versicherte + <b>B</b> 1,02 Patienten/ 1000 Versicherte 2. 10,32 Patienten/ 1000 Versicherte = 8 Patienten/ 1000 Versicherte und zusätzlich 2,32 Patienten/ 1000 Versicherte von Indikation 1.
<b>Theoretische DDD/ 1000 Versicherte je Quartal</b>	1. <b>B</b> 25,8-30,6 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal = 3,22/1000 Versicherte x 32-38Tage Behandlungsdauer nach Hüftgelenkersatz/4 2. 1232,5- 1454,8 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal= 1206,7-1424,2 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal und zusätzlich 25,8-30,6 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal von Indikation 1.B	1. 11,5- 14,3 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal aus A und B <b>A</b> 3,3- 4,6 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal= 1,30/1000 Versicherte x 10-14 Tage Behandlungsdauer nach Kniegelenkersatz/4 <b>B</b> 8,2- 9,7 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal= 1,02/1000 Versicherte x 32-38Tage Behandlungsdauer nach Hüftgelenkersatz/ 4 2. 739,5- 742,3 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal = 728 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal und zusätzlich 11,5- 14,3 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal

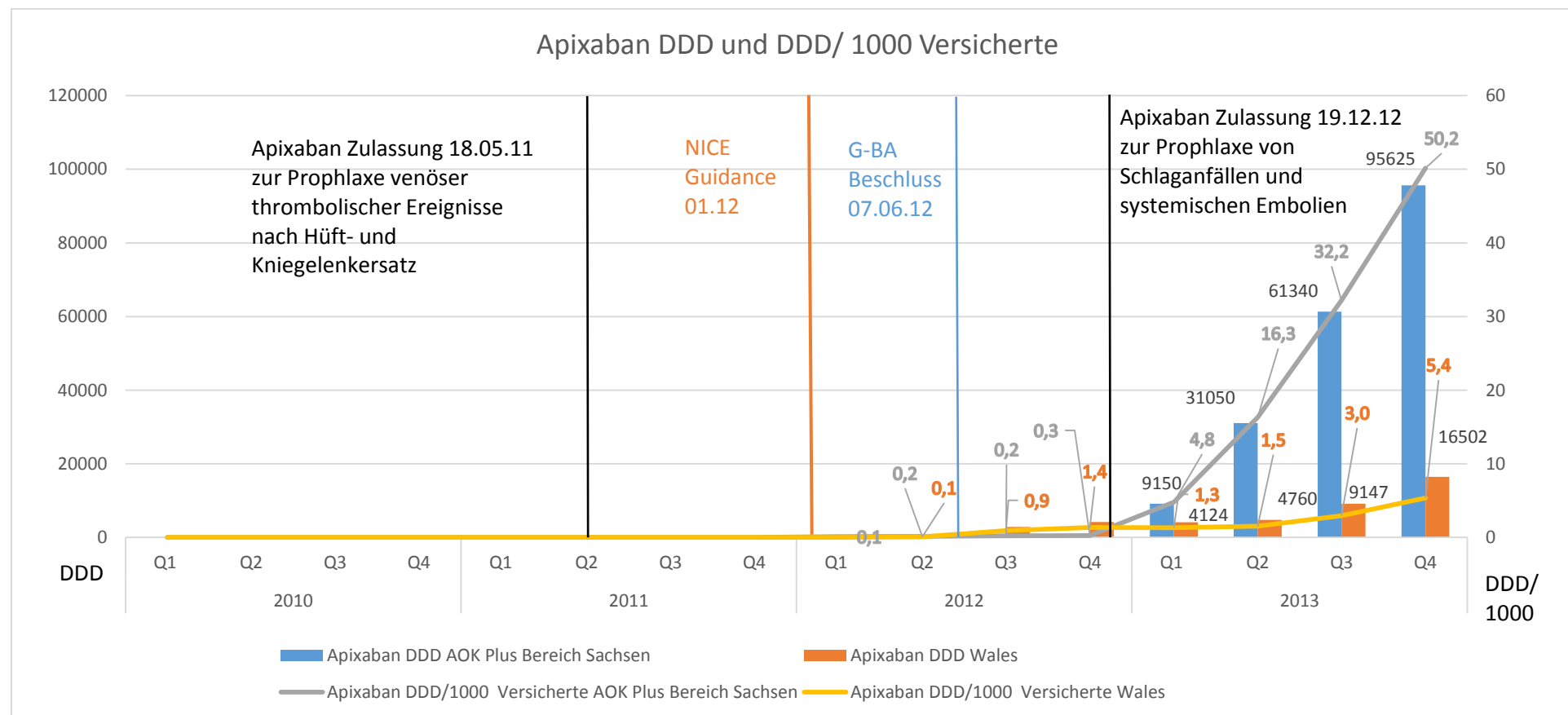


Bild 6.1: Apixaban- DDD und DDD/1000 Versicherte jeweils der AOK Plus Bereich Sachsen und Wales

Eine Verordnungsdatenanalyse der Vitamin-K-Antagonisten ist nicht sinnvoll, da diese patientenindividuell dosiert werden und damit nur ungenau darstellbar sind. Die niedermolekularen Heparine sind je nach Wirkstoff für diverse weitere Indikationen zugelassen.

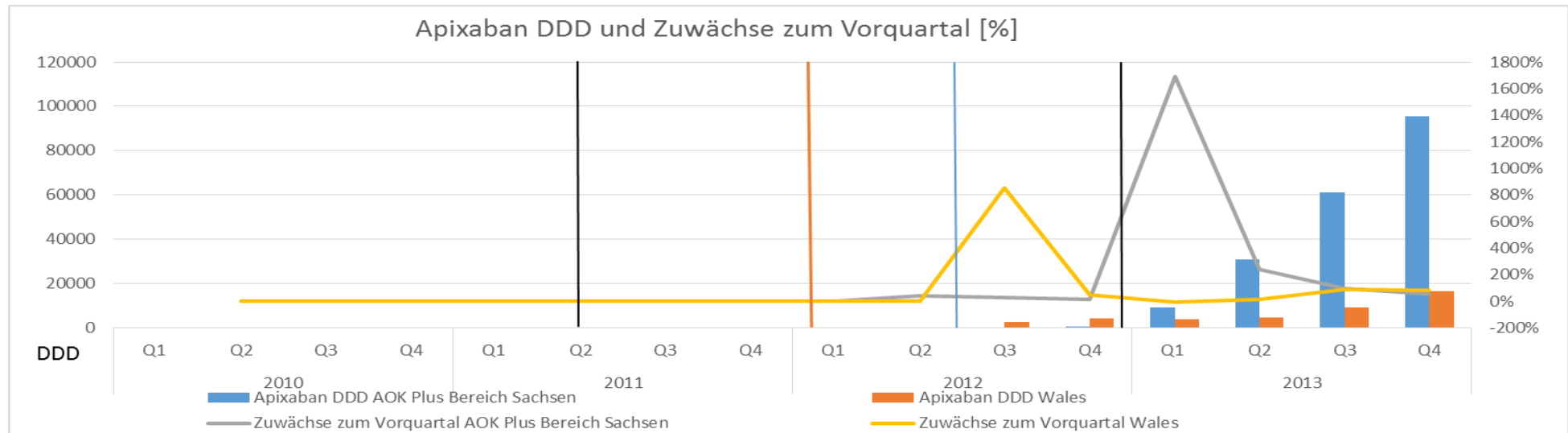


Bild 6.2: Apixaban- DDD und prozentuale Zuwächse zum Vorquartal

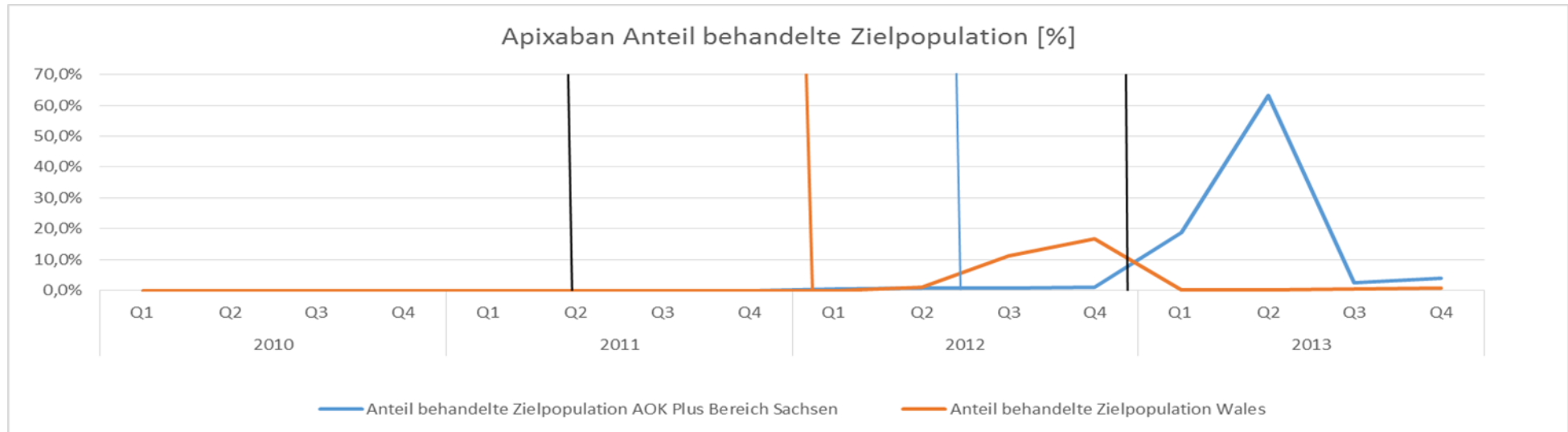


Bild 6.3: Apixaban- Anteil behandelte Zielpopulation

### 6.7.1.2 Ticagrelor

Tabelle 6.40: Ticagrelor- GBA-Beschluss (110) und NICE-Guidance (114, 116)- Übersicht der Indikationen, der festgelegte Komparatoren, der Ergebnisse, der Zielpopulationen und die theoretisch erwarteten Verordnungszahlen

	GBA-Beschluss Ticagrelor in Kombination mit ASS	NICE-Guidance Ticagrelor in Kombination mit ASS
<b>Indikation(en)</b>	Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit A Instabile Angina pectoris/ NSTEMI B STEMI medikamentös behandelt C STEMI, perkutane Koronarintervention D STEMI, aortokoronare Bypassoperation	Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit A Instabile Angina pectoris/ NSTEMI B STEMI, medikamentös behandelt C STEMI, perkutane Koronarintervention D STEMI, aortokoronare Bypassoperation
<b>Festgelegte Komparatoren</b>	A Clopidogrel + ASS B Clopidogrel + ASS C Prasugrel + ASS D ASS-Monotherapie	A Clopidogrel + ASS B Clopidogrel + ASS C Clopidogrel + ASS oder Prasugrel + ASS D Clopidogrel + ASS
<b>Zusatznutzen/ Empfehlung</b>	A Beleg beträchtlicher Zusatznutzen B Kein Zusatznutzen C Kein Zusatznutzen D Kein Zusatznutzen	Einsatz innerhalb des NHS für bis zu ein Jahr für Indikationen A und C
<b>Zielpopulation Gesamt für Indikation(en)</b>	A 181.000- 221.000 B 17.000- 21.000 C 45.000-55.000 D 5.000-6.000	A 120.632 B und D 13658 C 12674
<b>GBA: Zielpopulation für Indikation(en) mit festgestellten Zusatznutzen NICE: erwartete tatsächliche Zielpopulation</b>	<b>A</b> 181.000-221.000 Patienten	<b>A und C</b> bis zu 133.306 Patienten
<b>Zielpopulation/ 1000 Versicherte</b>	<b>A</b> 2,59- 3,16 Patienten/ 1000 Versicherte	<b>A und C</b> 2,34 Patienten/ 1000 Versicherte
<b>Theoretische DDD/ 1000 Versicherte je Quartal</b>	<b>A</b> 235,7- 287,6 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal	<b>A und C</b> 212,9 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal



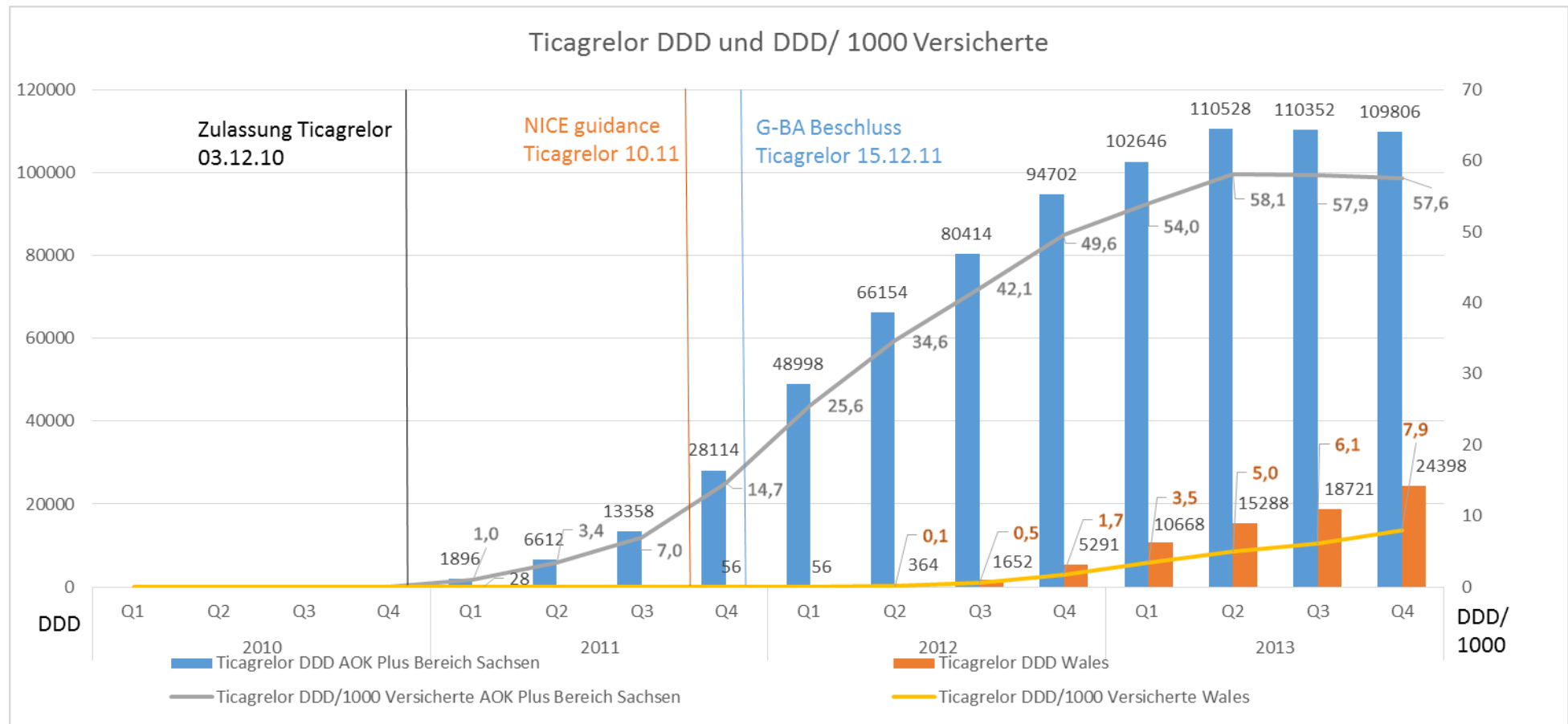


Bild 6.4: Ticagrelor- DDD und DDD/1000 Versicherte jeweils AOK Plus Bereich Sachsen und Wales

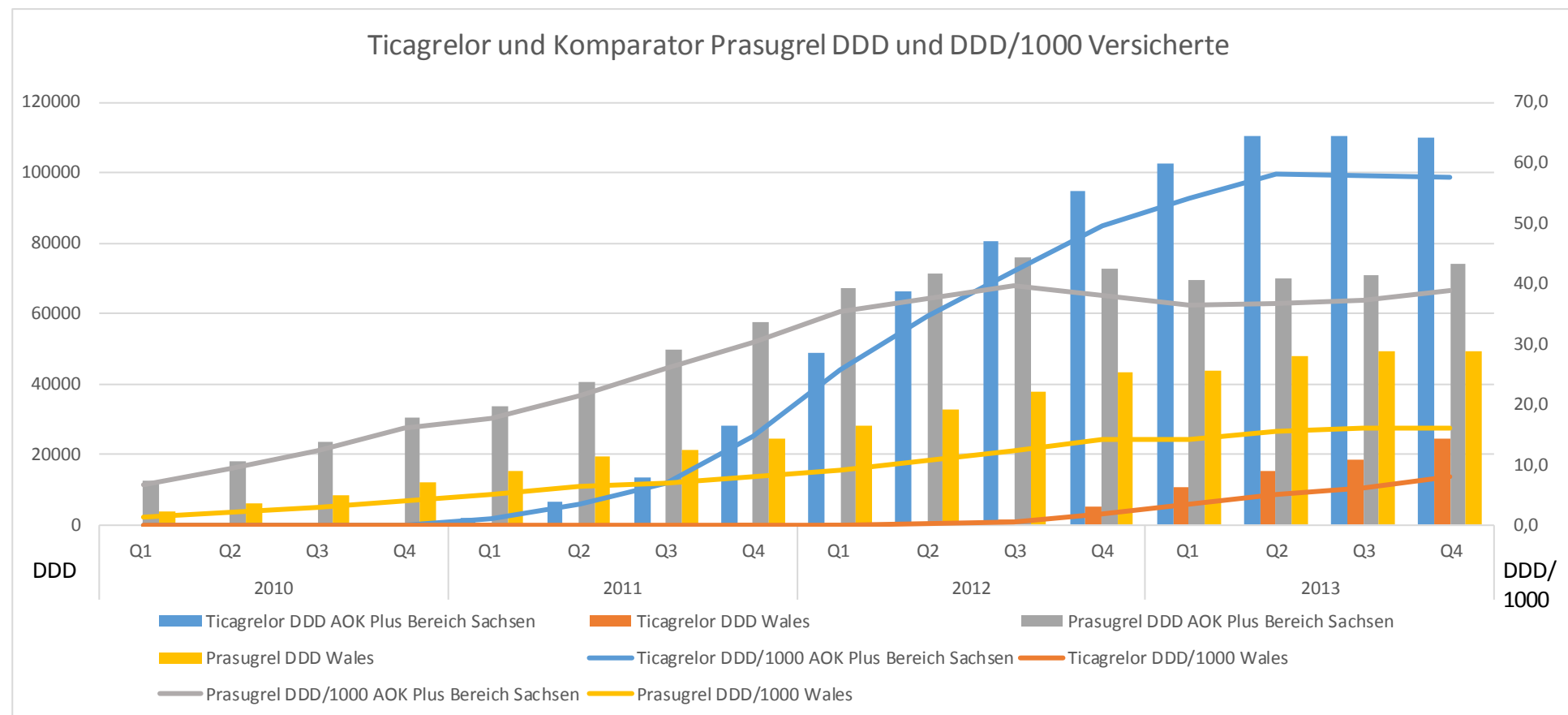


Bild 6.5: Ticagrelor und Komparator Prasugrel- DDD und DDD/1000 Versicherte jeweils AOK Plus Bereich Sachsen und Wales

Ein Vergleich mit den Komparatoren ASS und Clopidogrel wurde nicht durchgeführt, da ASS ebenso Begleittherapie für Ticagrelor ist (Ticagrelor als Add-on). Clopidogrel ist ebenso zugelassen für Patienten mit ischämischen Insult (Schlaganfall), peripherer arterieller Verschlusskrankheit und zur Prophylaxe von atherothrombotischen und thromboembolischen Ereignissen bei Vorhofflimmern.

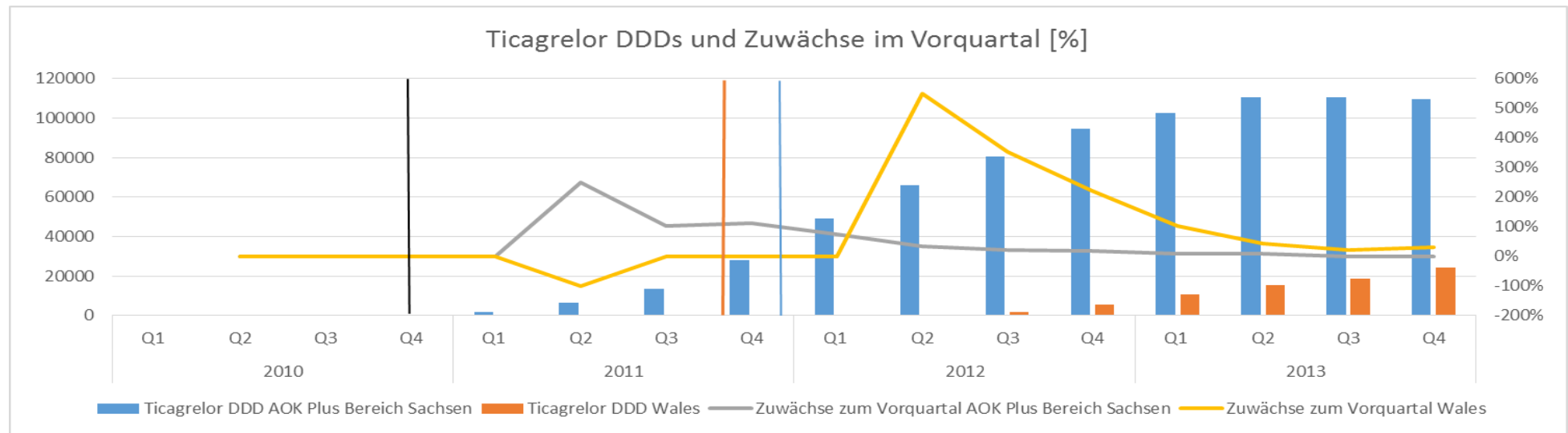


Bild 6.6: Ticagrelor- DDD und prozentuale Zuwächse zum Vorquartal

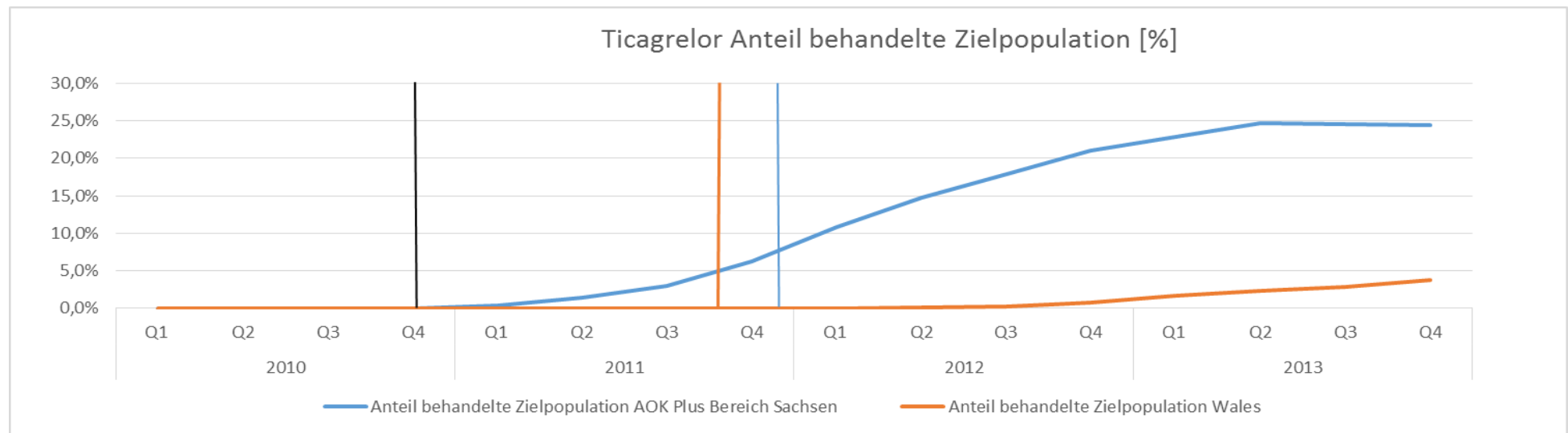


Bild 6.7: Ticagrelor- Anteil behandelte Zielpopulation

## 6.7.2 Infektionskrankheiten

### 6.7.2.1 Boceprevir

Tabelle 6.41: Boceprevir- GBA-Beschluss (202) und NICE-Guidance (203, 204)- Übersicht der Indikationen, der festgelegte Komparatoren, der Ergebnisse, der Zielpopulationen und die theoretisch erwarteten Verordnungszahlen

	<b>GBA-Beschluss</b>	<b>NICE-Guidance</b>
<b>Indikation(en)</b>	Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind, die nicht auf die vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben	Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind, die nicht auf die vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben
<b>Festgelegte Komparatoren</b>	Peginterferon alfa und Ribavirin	Peginterferon alfa und Ribavirin
<b>Zusatznutzen/ Empfehlung</b>	Hinweis für einen Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar	Einsatz innerhalb des NHS
<b>Zielpopulation Gesamt für Indikation(en)</b>	46.000 Patienten	18.475 Patienten
<b>GBA: Zielpopulation für Indikation(en) mit festgestellten Zusatznutzen</b>	46.000 Patienten (Annahme der Behandlung der gesamten Zielpopulation mit Boceprevir)	9237 Patienten (Annahme der Behandlung der Zielpopulation zu gleichen Teilen mit Boceprevir und Telaprevir)
<b>NICE: erwartete tatsächliche Zielpopulation</b>		
<b>Zielpopulation/ 1000 Versicherte</b>	0,66 Patienten/ 1000 Versicherte	0,16 Patienten/ 1000 Versicherte
<b>Theoretische DDD/ 1000 Versicherte je Quartal</b>	27,7- 50,8 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal = 0,66/ 1000 Versicherte x 168-308 Tage Behandlungsdauer/ 4	6,7- 12,3 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal= 0,16/ 1000 Versicherte x 168-308 Tage Behandlungsdauer/ 4

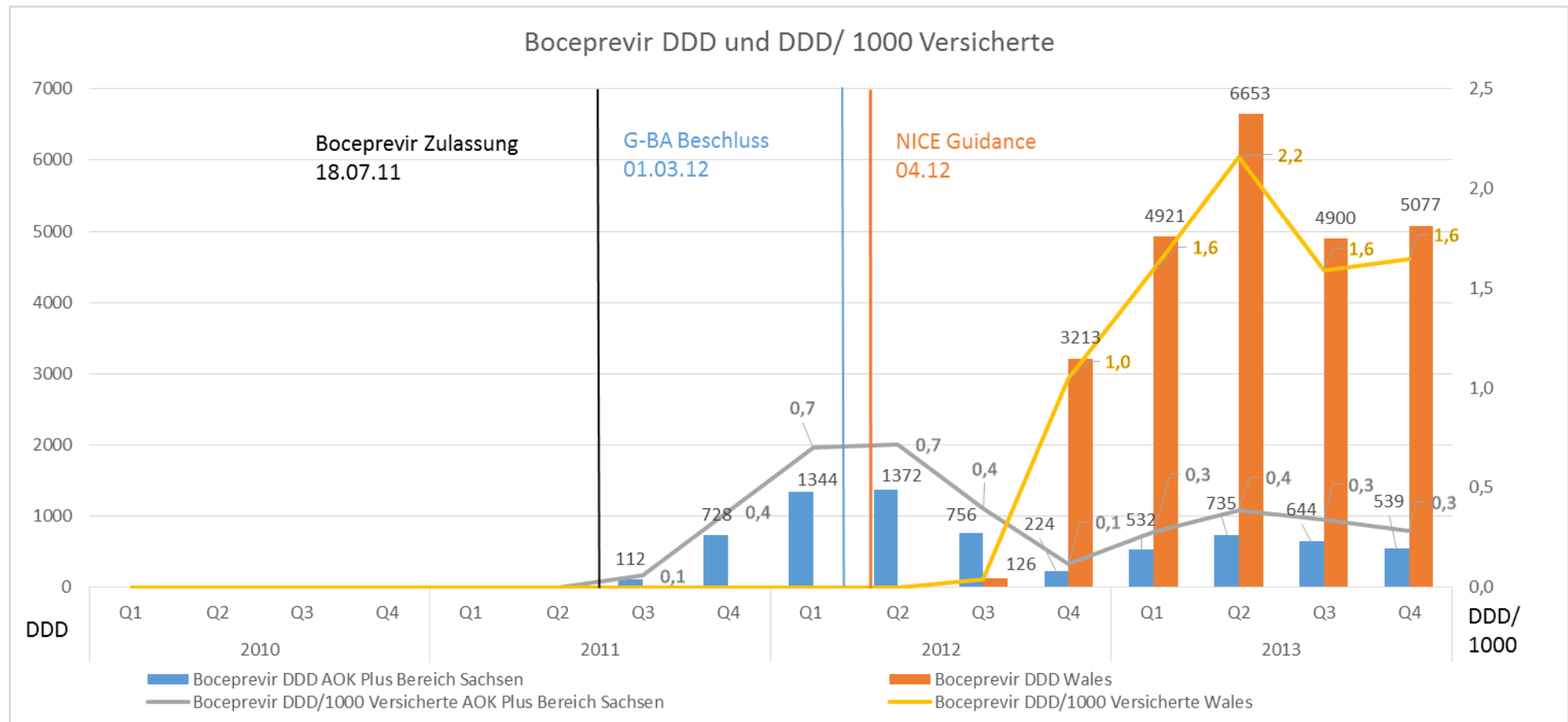


Bild 6.8: Boceprevir- DDD und DDD/1000 Versicherte jeweils AOK Plus Bereich Sachsen und Wales

Eine Verbrauchsanalyse der Komparatoren Peginterferon alfa und Ribavirin ist nicht sinnvoll, da Boceprevir eine Zusatztherapie (Add-on) zu Peginterferon alfa und Ribavirin darstellt.

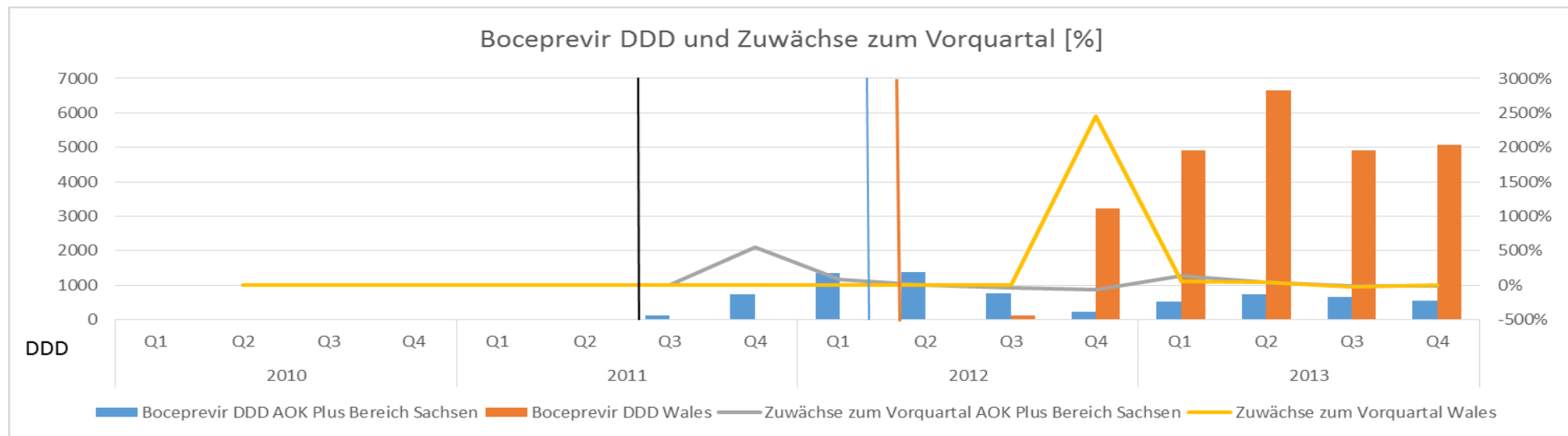


Bild 6.9: Boceprevir- DDD und prozentuale Zuwächse zum Vorquartal

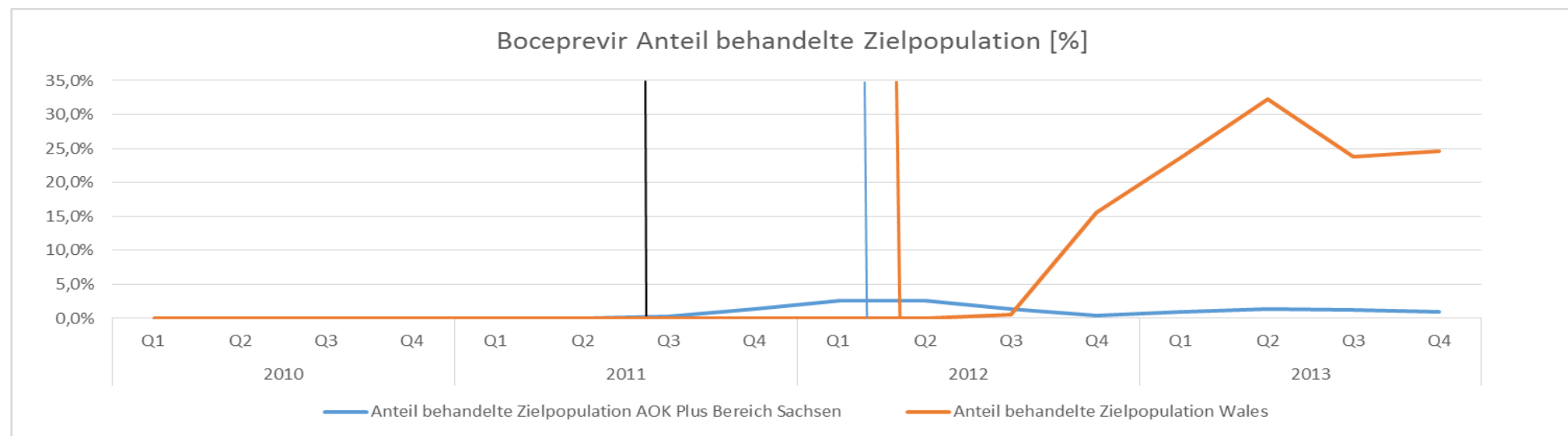


Bild 6.10: Boceprevir- Anteil behandelte Zielpopulation

### 6.7.2.2 Telaprevir

Tabelle 6.42: Telaprevir- GBA-Beschluss (205) und NICE-Guidance (204, 206)- Übersicht der Indikationen, der festgelegte Komparatoren, der Ergebnisse, der Zielpopulationen und die theoretisch erwarteten Verordnungszahlen

	GBA-Beschluss	NICE-Guidance
<b>Indikation(en)</b>	Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind, die nicht auf die vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben	Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind, die nicht auf die vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben
<b>Festgelegte Komparatoren</b>	Peginterferon alfa und Ribavirin	Peginterferon alfa und Ribavirin
<b>Zusatznutzen/ Empfehlung</b>	Hinweis für einen Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar	Einsatz innerhalb des NHS
<b>Zielpopulation Gesamt für Indikation(en)</b>	46.000 Patienten	18.475 Patienten
<b>GBA: Zielpopulation für Indikation(en) mit festgestellten Zusatznutzen</b>	46.000 Patienten (Annahme der Behandlung der gesamten Zielpopulation mit Telaprevir)	9237 Patienten (Annahme der Behandlung der Zielpopulation zu gleichen Teilen mit Boceprevir und Telaprevir)
<b>NICE: erwartete tatsächliche Zielpopulation</b>		
<b>Zielpopulation/ 1000 Versicherte</b>	0,66 Patienten/ 1000 Versicherte	0,16 Patienten/ 1000 Versicherte
<b>Theoretische DDD/ 1000 Versicherte je Quartal</b>	13,9 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal= 0,66/ 1000 Versicherte x 84 Tage Behandlungsdauer/ 4	3,4 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal= 0,16/ 1000 Versicherte x 84 Tage Behandlungsdauer/ 4

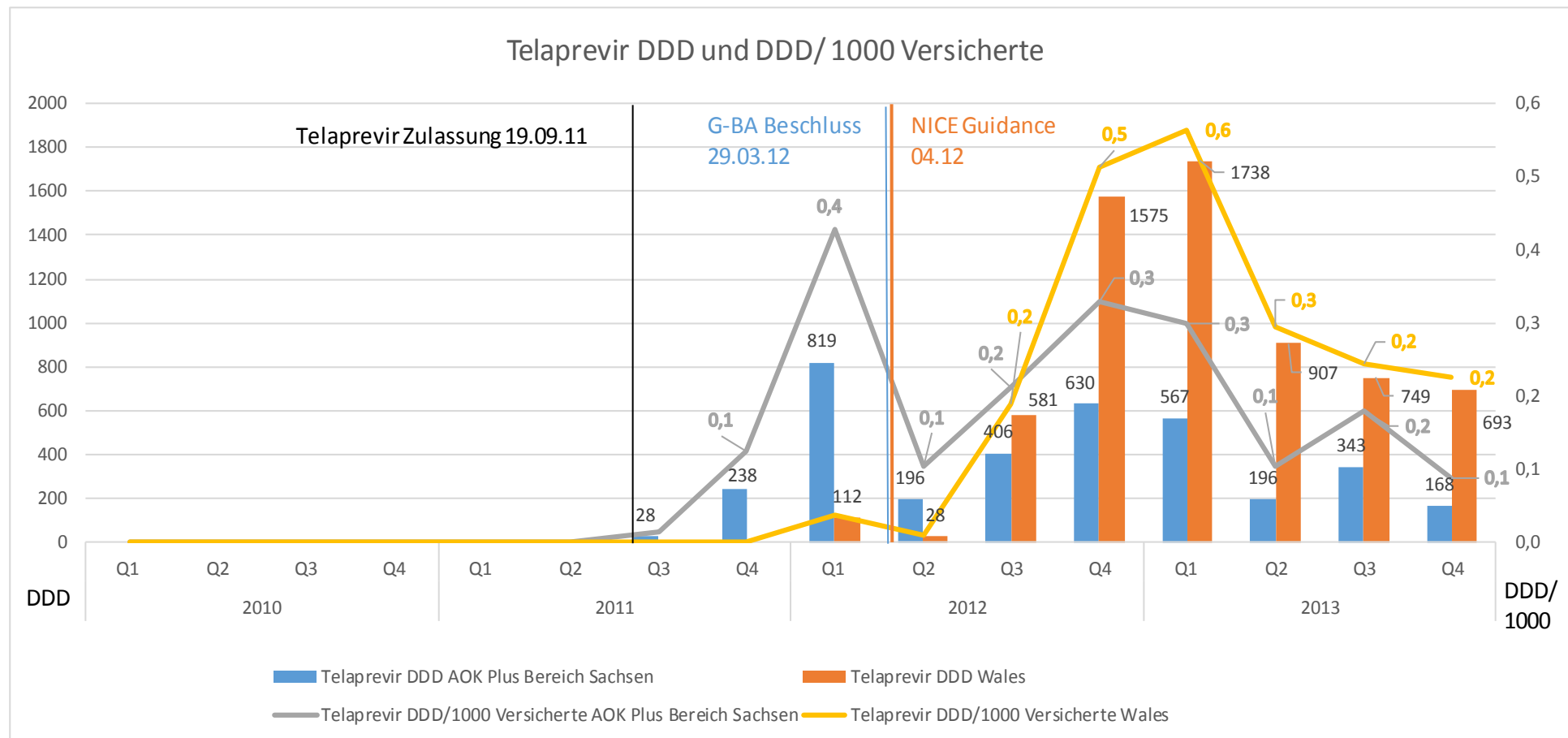


Bild 6.11: Telaprevir- DDD und DDD/1000 Versicherte jeweils AOK Plus Bereich Sachsen und Wales

Eine Verbrauchsanalyse der Komparatoren Peginterferon alfa und Ribavirin ist nicht sinnvoll, da Telaprevir eine Zusatztherapie (Add-on) zu Peginterferon alfa und Ribavirin darstellt.



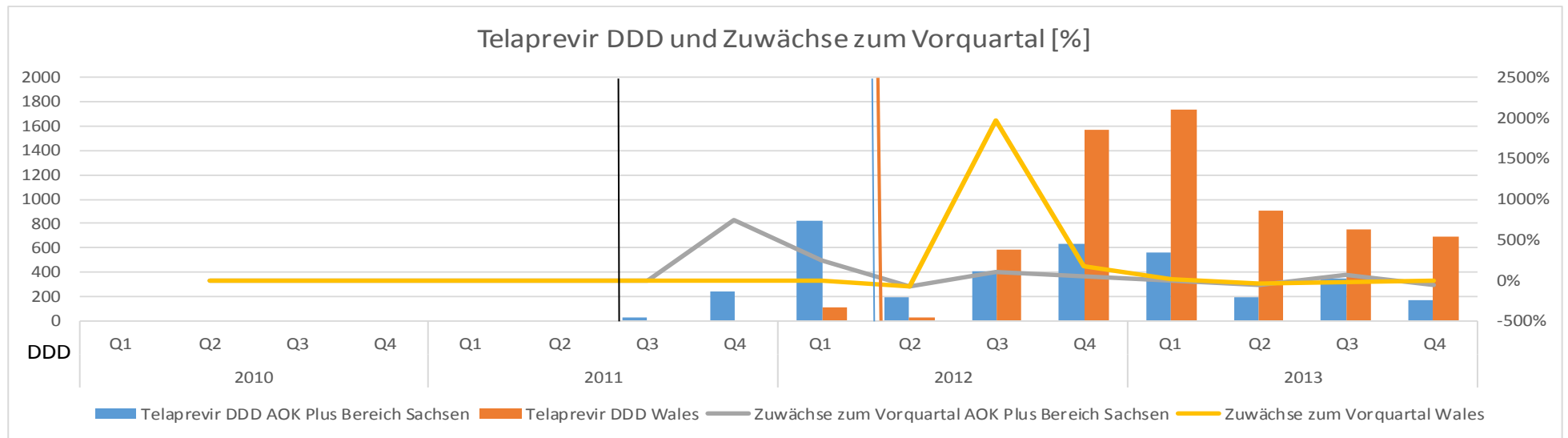


Bild 6.12: Telaprevir- DDD und prozentuale Zuwächse zum Vorquartal

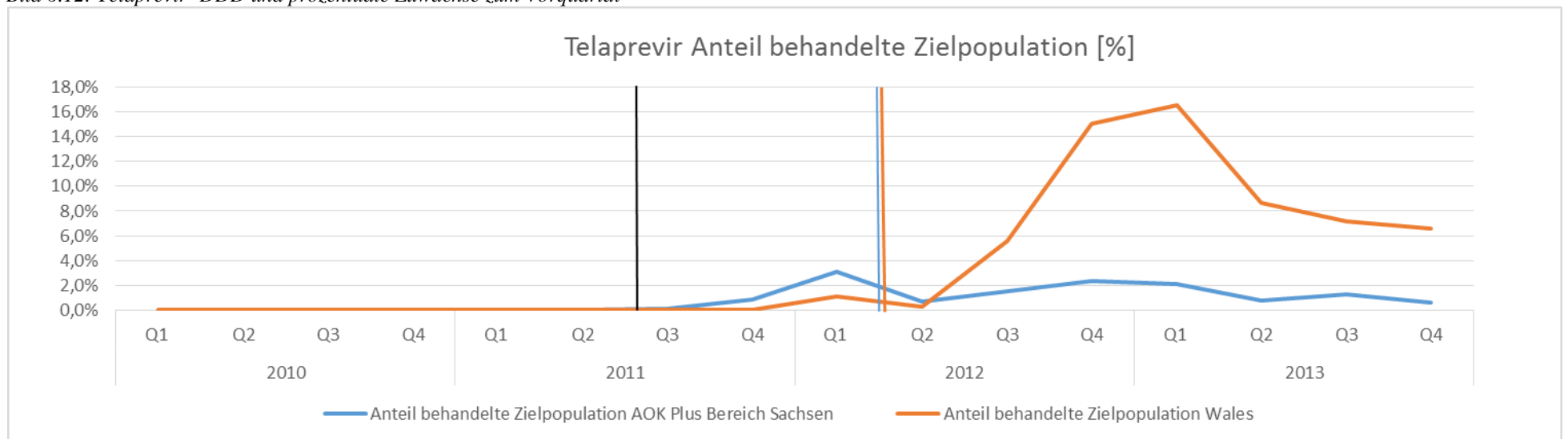


Bild 6.13: Telaprevir- Anteil behandelte Zielpopulation

## 6.7.3 Krankheiten des Nervensystems

### 6.7.3.1 Fingolimod

Tabelle 6.43: Fingolimod- GBA-Beschluss (128) und NICE-Guidance (131, 136)- Übersicht der Indikationen, der festgelegte Komparatoren, der Ergebnisse, der Zielpopulationen und die theoretisch erwarteten Verordnungszahlen

	<b>GBA-Beschluss</b>		<b>NICE-Guidance</b>
<b>Indikation(en)</b>	hochaktive schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose bei Erwachsenen		hochaktive schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose bei Erwachsenen
	A	Patienten mit hoher Krankheitslast trotz <b>vollständiger und angemessener</b> Behandlung mit Betainterferon	A entfällt
	B	Patienten mit hoher Krankheitslast trotz Behandlung mit Betainterferon	B Patienten mit hoher Krankheitslast trotz Behandlung mit Betainterferon
	C	Rasch fortschreitende schwere remittierend verlaufende Multiple Sklerose	C Rasch fortschreitende schwere remittierend verlaufende Multiple Sklerose
<b>Festgelegte Komparatoren</b>	A	Glatirameracetat	B und C
	B	Betainterferon	Glatirameracetat
	C	Betainterferon	Betainterferon
			Optimierte Überwachung, ohne Einsatz von krankheitsmodifizierenden Medikamenten
			C
			zusätzlich Natalizumab
<b>Zusatznutzen/ Empfehlung</b>	A	Zusatznutzen nicht belegt	Einsatz innerhalb des NHS für B im Rahmen eines Patient
	B	Zusatznutzen nicht belegt	Access Scheme
	C	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen	
<b>Zielpopulation Gesamt für Indikation(en)</b>	A	ca. 4300 Patienten	21.311 Patienten
	B	ca. 3700 Patienten	
	C	ca. 1500 Patienten	

<b>GBA: Zielpopulation für Indikation(en) mit festgestellten Zusatznutzen</b>	C	3501 Patienten
<b>NICE: erwartete tatsächliche Zielpopulation</b>	1500 Patienten	
<b>Zielpopulation/ 1000 Versicherte</b>	0,02 Patienten/ 1000 Versicherte	0,06 Patienten/ 1000 Versicherte
<b>Theoretische DDD/ 1000 Versicherte je Quartal</b>	1,82 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal	5,5 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal

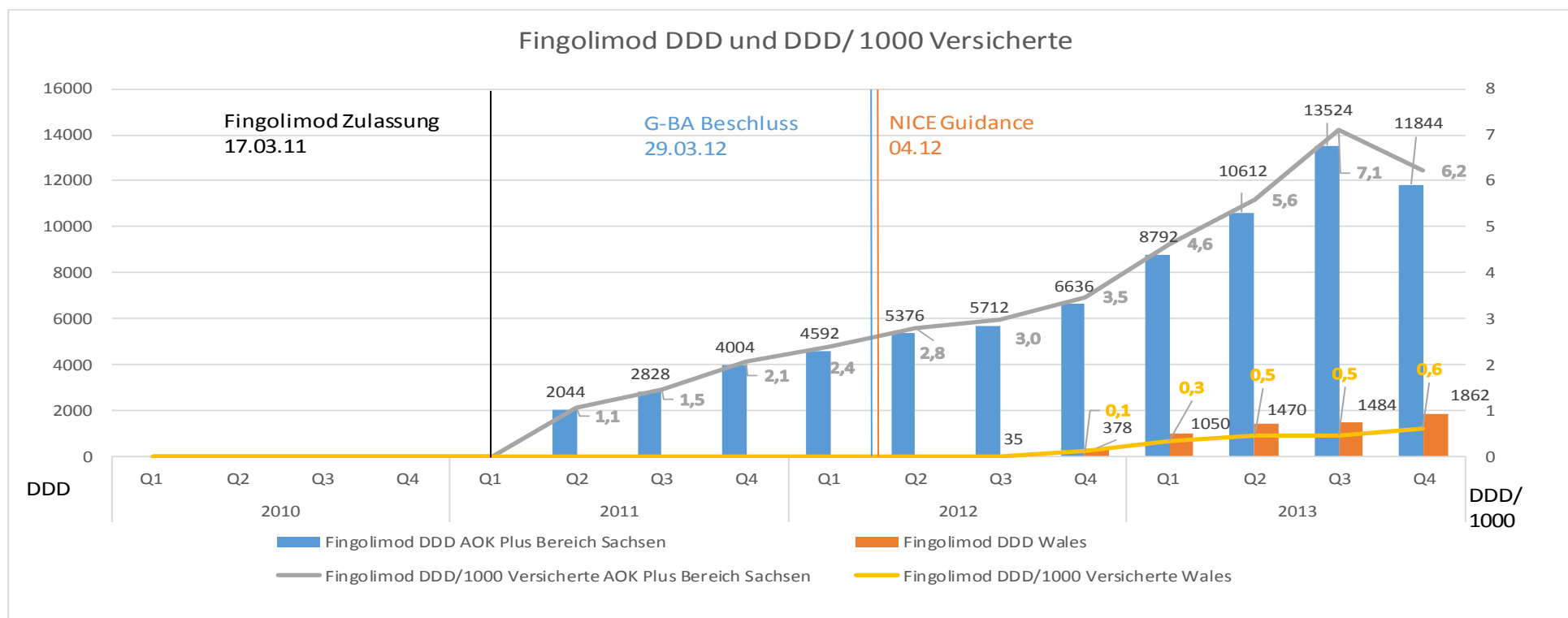


Bild 6.14: Fingolimod- DDD und DDD/1000 Versicherte jeweils AOK Plus Bereich Sachsen und Wales

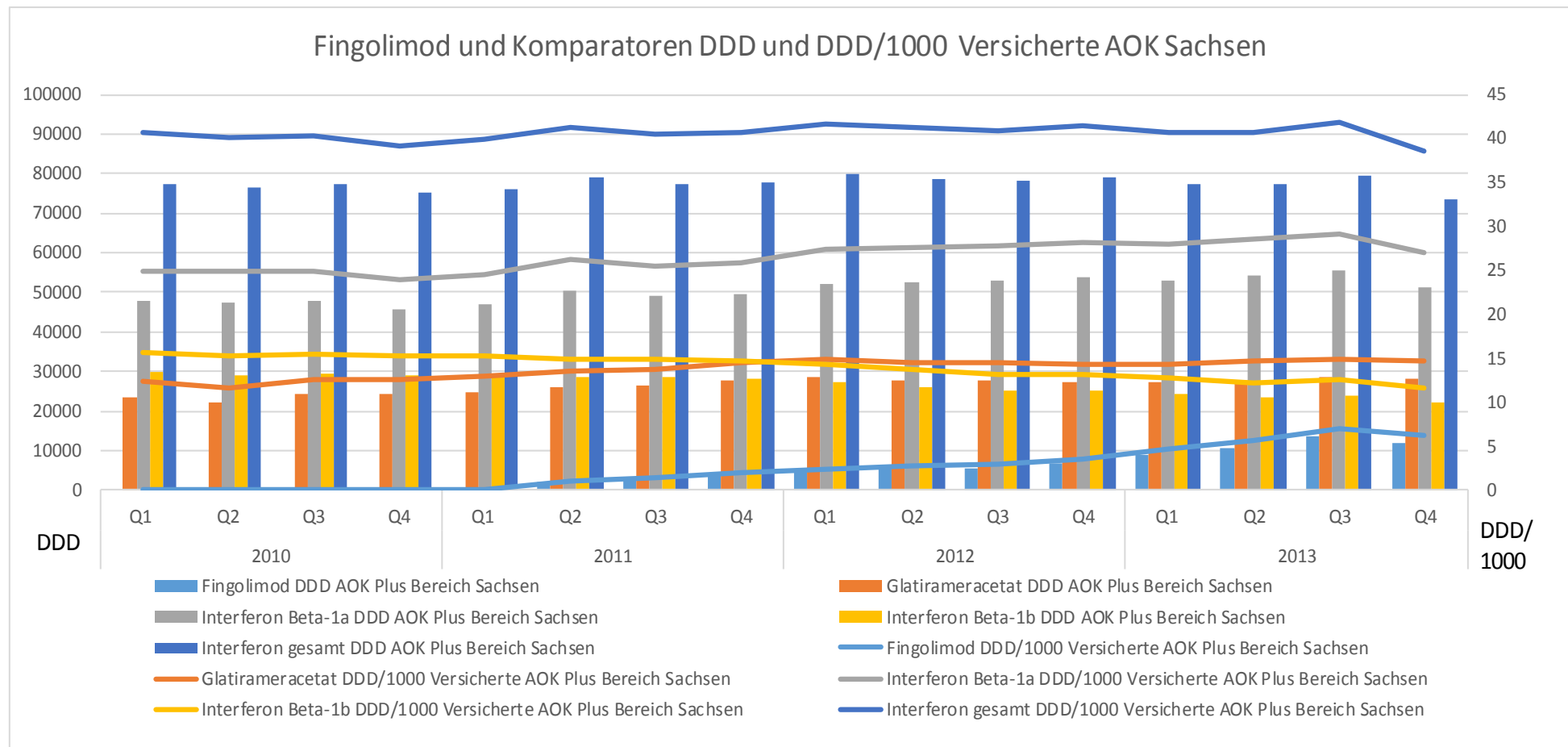


Bild 6.15: Fingolimod und Komparatoren- DDD und DDD/1000 Versicherte AOK Plus Bereich Sachsen

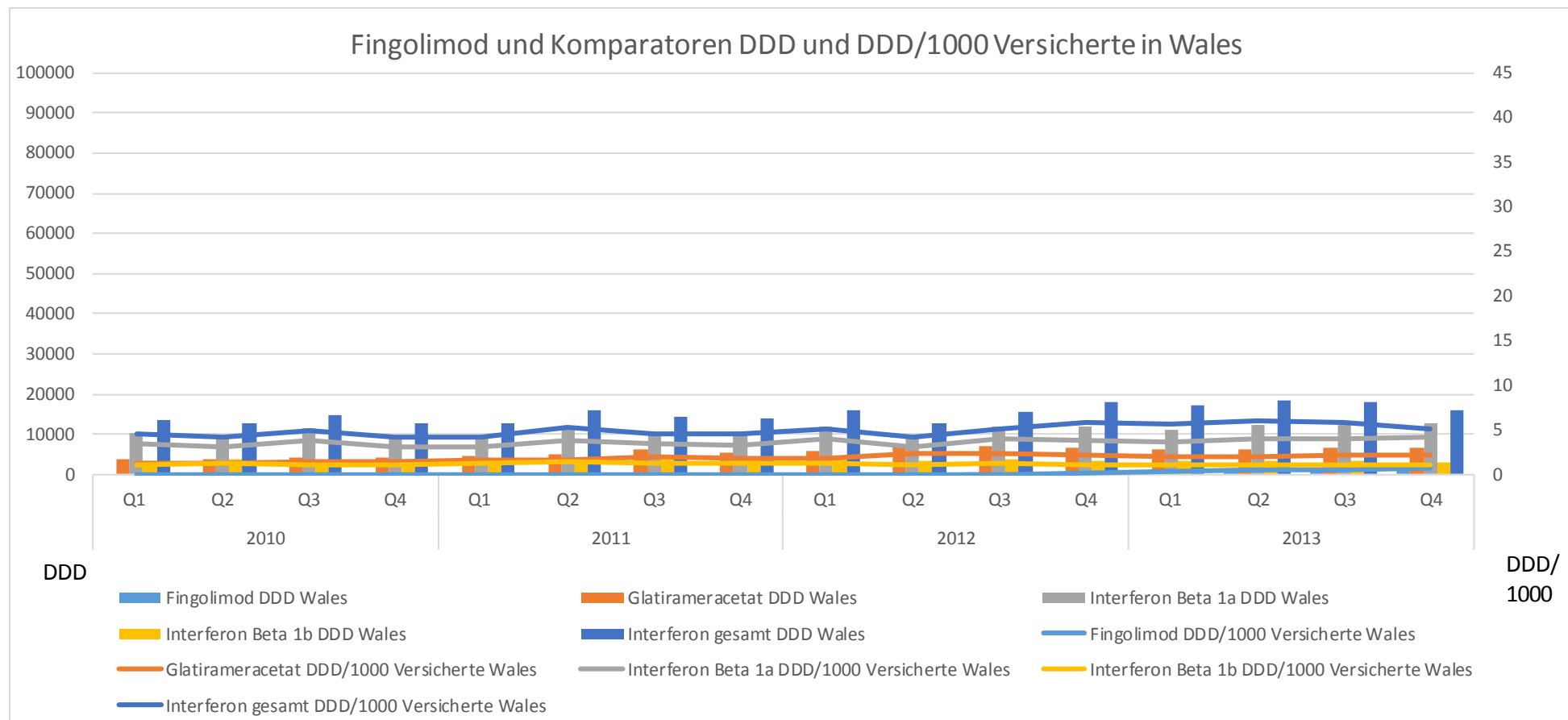


Bild 6.16: Fingolimod und Komparatoren- DDD und DDD/1000 Versicherte Wales

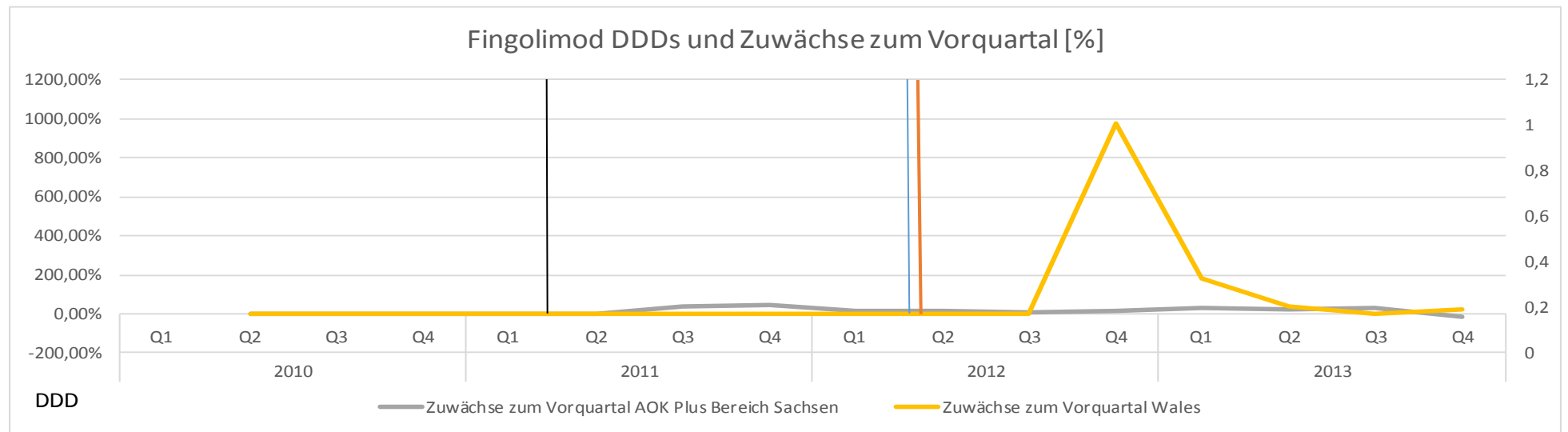


Bild 6.17: Fingolimod- DDD und prozentuale Zuwächse zum Vorquartal

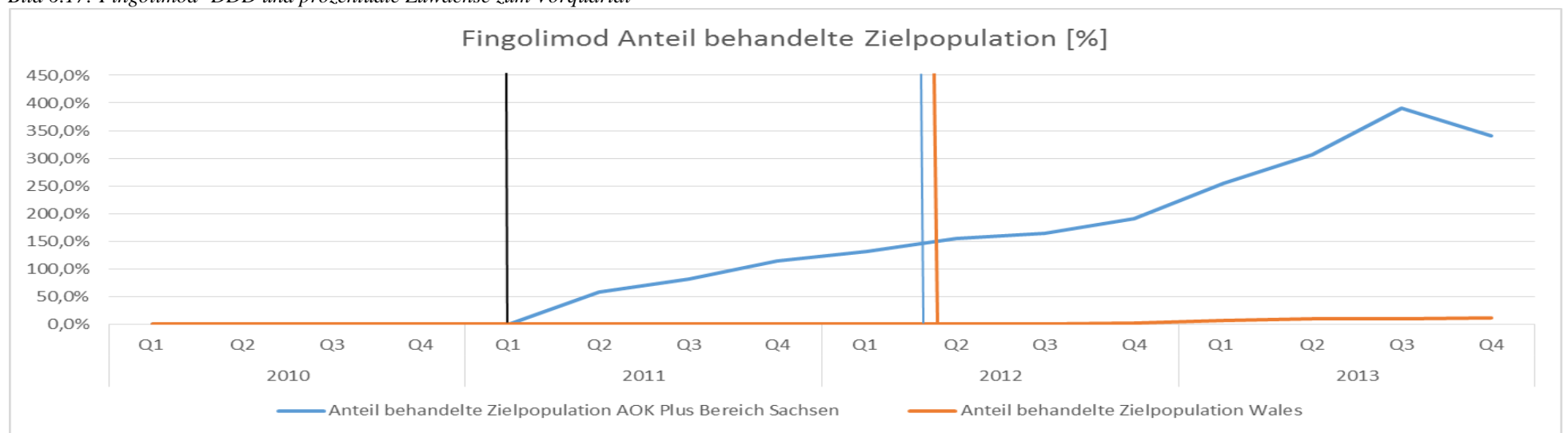


Bild 6.18: Fingolimod- Anteil behandelte Zielpopulation

### 6.7.3.2 Retigabin

Tabelle 6.44: Retigabin- GBA-Beschluss (186) und NICE-Guidance (192, 207)- Übersicht der Indikationen, der festgelegte Komparatoren, der Ergebnisse, der Zielpopulationen und die theoretisch erwarteten Verordnungszahlen

	<b>GBA-Beschluss</b>	<b>NICE-Guidance</b>
<b>Indikation(en)</b>	Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen	Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen
<b>Festgelegte Komparatoren</b>	Lamotrigin oder Topiramat	Eslicarbazepin Gabapentin Lacosamid Lamotrigin Levetiracetam Natriumvalproat Oxcarbazepin Pregabalin Tiagabin Topiramat
<b>Zusatznutzen/ Empfehlung</b>	Zusatznutzen nicht belegt	Einsatz als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle wenn auf Behandlung mit Carbamazepin, Clobazam, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Natriumvalproat, Oxcarbazepin, Topiramat kein adäquates Ansprechen oder nicht toleriert
<b>Zielpopulation Gesamt für Indikation(en)</b>	85.000- 175.000 Patienten	50.214 Patienten in England
<b>GBA: Zielpopulation für Indikation(en) mit festgestellten Zusatznutzen</b>	0 Patienten	unbekannt
<b>NICE: erwartete tatsächliche Zielpopulation</b>		
<b>Zielpopulation/ 1000 Versicherte</b>	0,00 Patienten/ 1000 Versicherte	nicht ermittelbar
<b>Theoretische DDD/ 1000 Versicherte je Quartal</b>	0,0 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal	nicht ermittelbar

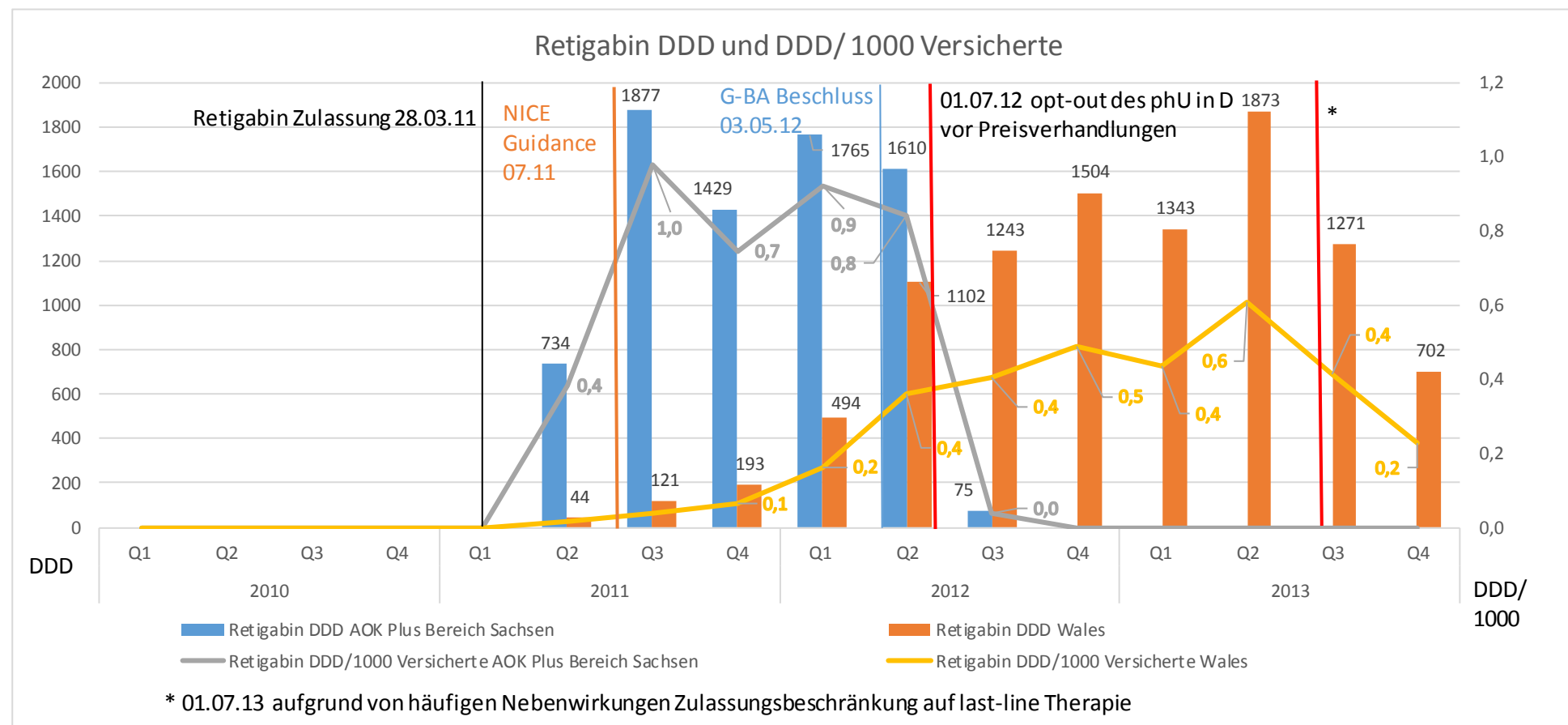


Bild 6.19: Retigabin- DDD und DDD/1000 Versicherte jeweils AOK Plus Bereich Sachsen und Wales

Eine Verbrauchsanalyse von Lamotrigin und Topiramat ist nicht sinnvoll, da Retigabin eine Zusatztherapie (Add-on) zum Basis-Antiepileptikum darstellt.



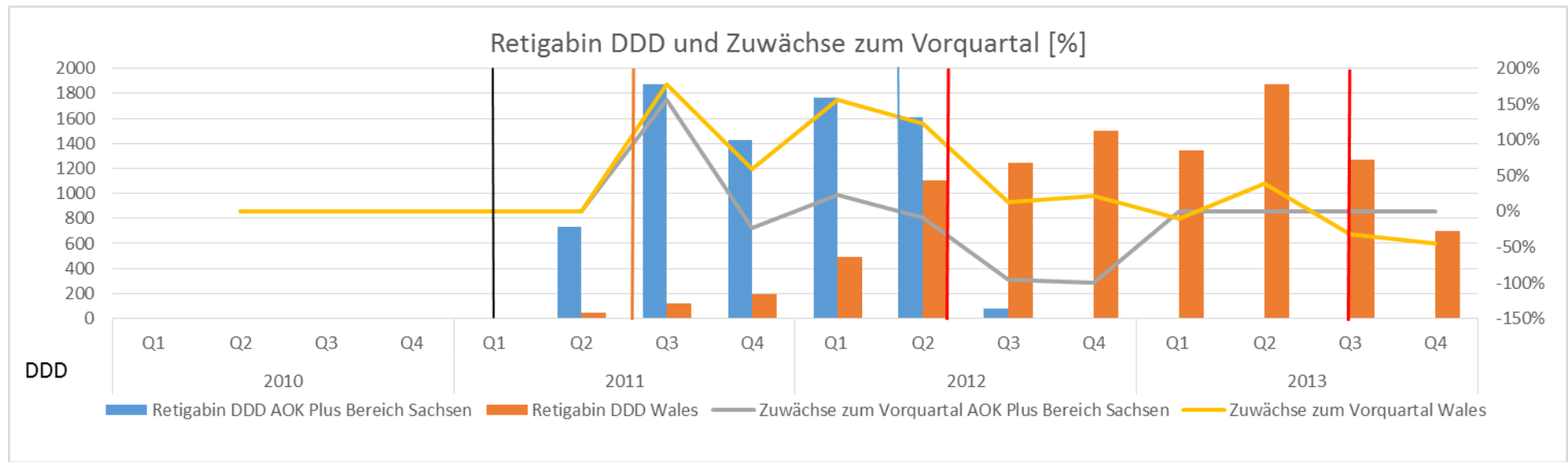


Bild 6.20: Retigabin- DDD und prozentuale Zuwächse zum Vorquartal

## 6.7.4 Hämatologie und Onkologie

### 6.7.4.1 Abirateronacetat

Tabelle 6.45: Abirateronacetat- GBA-Beschluss (150) und NICE-Guidance (208, 209)- Übersicht der Indikationen, der festgelegte Komparatoren, die Ergebnisse, die Zielpopulationen und die theoretisch erwarteten Verordnungszahlen

	<b>GBA-Beschluss Abirateronacetat mit Prednison/ Prednisolon</b>	<b>NICE-Guidance Abirateronacetat mit Prednison/ Prednisolon</b>
<b>Indikation(en)</b>	<b>1. 29.03.2012</b> Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung nach oder während Docetaxel-Therapie progredient ist <ul style="list-style-type: none"> <li>A Patienten, die für eine erneute Docetaxel-Therapie nicht infrage kommen</li> <li>B Patienten, die für einen Docetaxel-Retherapie infrage kommen</li> </ul> <b>2. 04.07.2013</b> Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist	<b>1. 06.2012</b> Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung nach oder während Docetaxel-Therapie progredient ist  <b>2. NICE-Guidance noch ausstehend</b> Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist
<b>Festgelegte Komparatoren</b>	1. A Best Supportive Care B Docetaxel in Kombination mit Prednison/ Prednisolon 2. abwartendes Verhalten	1. Mitoxantron allein oder in Kombination mit Prednisolon Best Supportive Care 2. Docetaxel Best Supportive Care
<b>Zusatznutzen/ Empfehlung</b>	1. A Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen B Zusatznutzen nicht belegt 2. Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen	1. Einsatz innerhalb des NHS im Rahmen eines Patient Access Scheme 2. Entscheidung ausstehend

<b>Zielpopulation Gesamt für Indikation(en)</b>	1. A 5040-5670 Patienten B 630-1260 Patienten 2. 15.000- 28.800 Patienten	1. 2514 Patienten 2. ausstehend
<b>GBA: Zielpopulation für Indikation(en) mit festgestellten Zusatznutzen NICE: erwartete tatsächliche Zielpopulation</b>	1. A 5040- 5670 Patienten 2. 15.000- 28.800 Patienten und zusätzlich bis zu 5040- 5670 Patienten von Indikation 1A	1. 1885 Patienten 2. ausstehend
<b>Zielpopulation/ 1000 Versicherte</b>	1. A 0,07- 0,08 Patienten/ 1000 Versicherte 2. 0,28-0,49 Patienten/ 1000 Versicherte= 0,21-0,41 Patienten/ 1000 Versicherte und zusätzlich 0,07- 0,08 Patienten/ 1000 Versicherte von Indikation 1A	1. 0,03 Patienten/ 1000 Versicherte 2. ausstehend
<b>Theoretische DDD/ 1000 Versicherte je Quartal</b>	1. 6,4- 7,3 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal 2. 25,5- 44,6 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal= 19,1-37,3 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal und zusätzlich 6,4- 7,3 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal von Indikation 1A	1. 2,73 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal 2. ausstehend

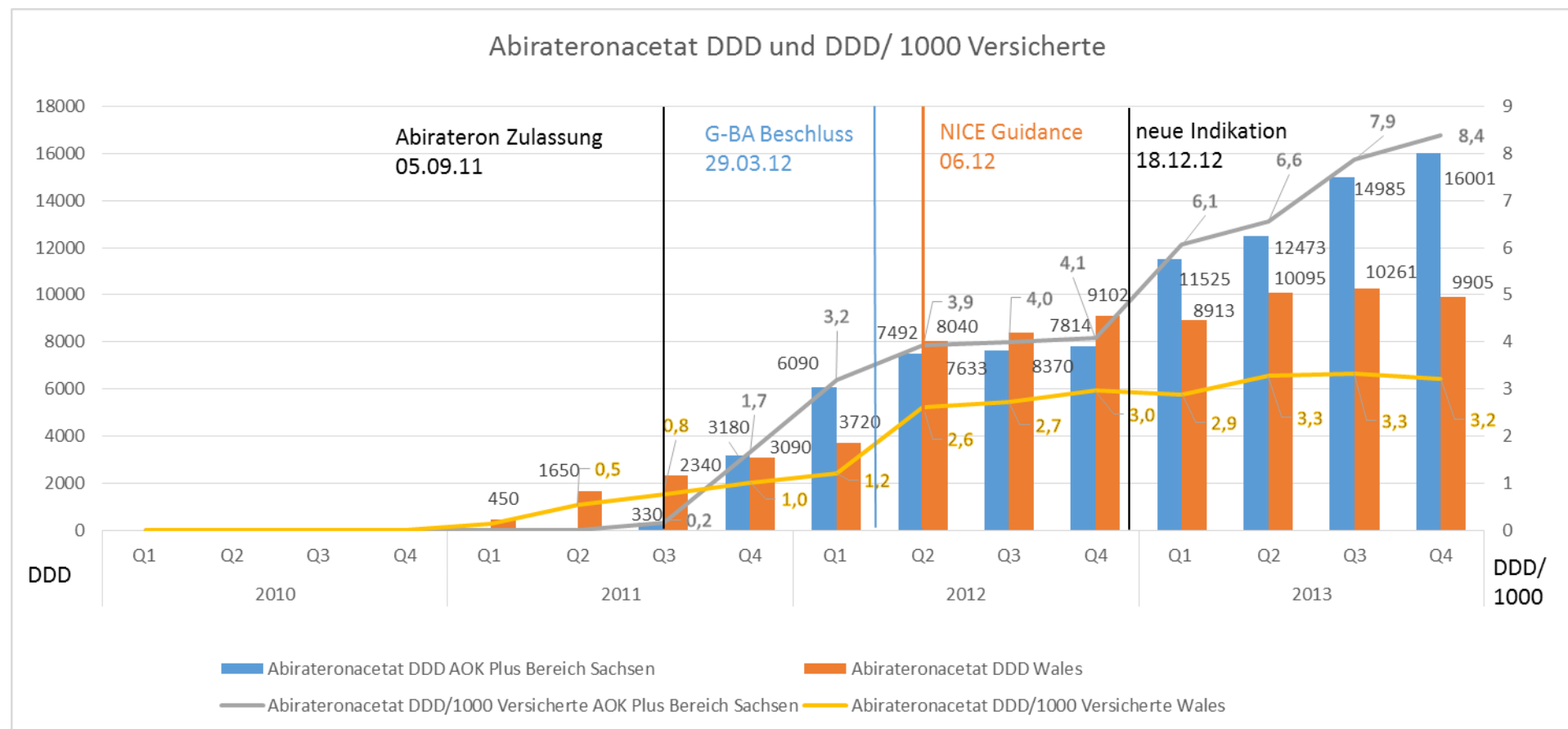


Bild 6.21: Abirateronacetat- DDD und DDD/1000 Versicherte jeweils AOK Plus Bereich Sachsen und Wales

Eine Verbrauchsanalyse von Docetaxel wurde nicht erhoben, da es ebenso zugelassen ist zur Therapie von Brustkrebs, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, Magenkrebs und Hals-Kopf-Tumoren.

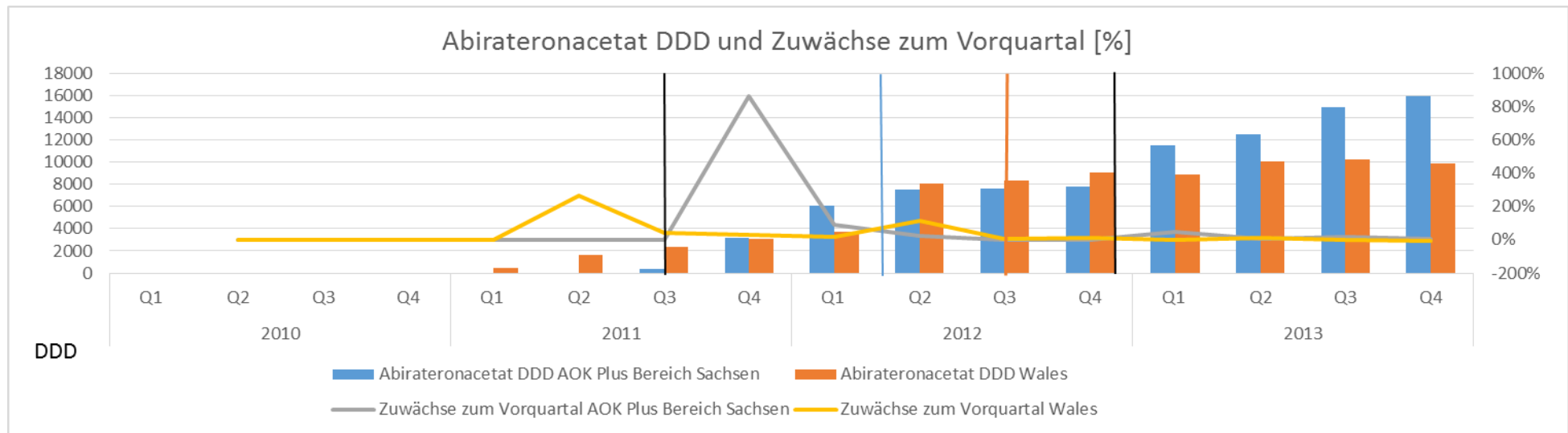


Bild 6.22: Abirateronacetat- DDD und prozentuale Zuwächse zum Vorquartal

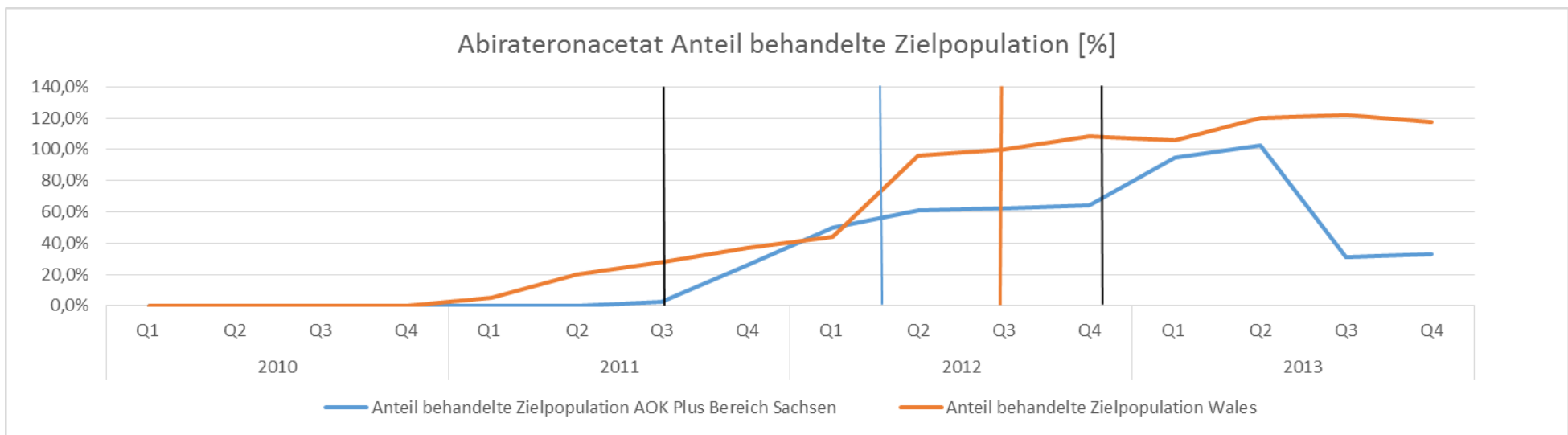


Bild 6.23: Abirateronacetat- Anteil behandelte Zielpopulation

### 6.7.4.2 Cabazitaxel

Tabelle 6.46: Cabazitaxel- GBA-Beschluss (149) und NICE-Guidance (155, 210)- Übersicht der Indikationen, der festgelegte Komparatoren, der Ergebnisse, der Zielpopulationen und die theoretisch erwarteten Verordnungszahlen

	<b>GBA-Beschluss Cabazitaxel in Kombination mit Prednison/ Prednisolon</b>	<b>NICE-Guidance Cabazitaxel in Kombination mit Prednison/ Prednisolon</b>
<b>Indikation(en)</b>	hormonrefraktäres, metastasiertes Prostatakarzinom, mit Docetaxel vorbehandelt A Bei Patienten, die für eine Docetaxel-Retherapie nicht infrage kommen B Bei Patienten, die für eine erneute Docetaxel-Therapie infrage kommen	hormonrefraktäres, metastasiertes Prostatakarzinom, mit Docetaxel vorbehandelt
<b>Komparator</b>	A Best Supportive Care B Docetaxel in Kombination mit Prednison/ Prednisolon	Mitoxantron in Kombination mit Prednisolon Andere Chemotherapie ohne Cabazitaxel
<b>Zusatznutzen/ Empfehlung</b>	A Hinweis für geringen Zusatznutzen B Zusatznutzen nicht belegt	kein Einsatz innerhalb des NHS
<b>Zielpopulation Gesamt für Indikation(en)</b>	A 5040- 5670 Patienten B 630- 1260 Patienten	1850 Patienten in England
<b>GBA: Zielpopulation für Indikation(en) mit festgestellten Zusatznutzen NICE: erwartete tatsächliche Zielpopulation</b>	A 5040-5670 Patienten	keine, da keine Empfehlung Einsatz im NHS
<b>Zielpopulation/ 1000 Versicherte</b>	A 0,07- 0,08 Patienten/ 1000 Versicherte	0,00 Patienten/ 1000 Versicherte
<b>Theoretische DDD/ 1000 Versicherte je Quartal</b>	nicht sinnvoll, anzunehmende Behandlungsdauer weniger als 12 Monate	nicht sinnvoll, anzunehmende Behandlungsdauer weniger als 12 Monate

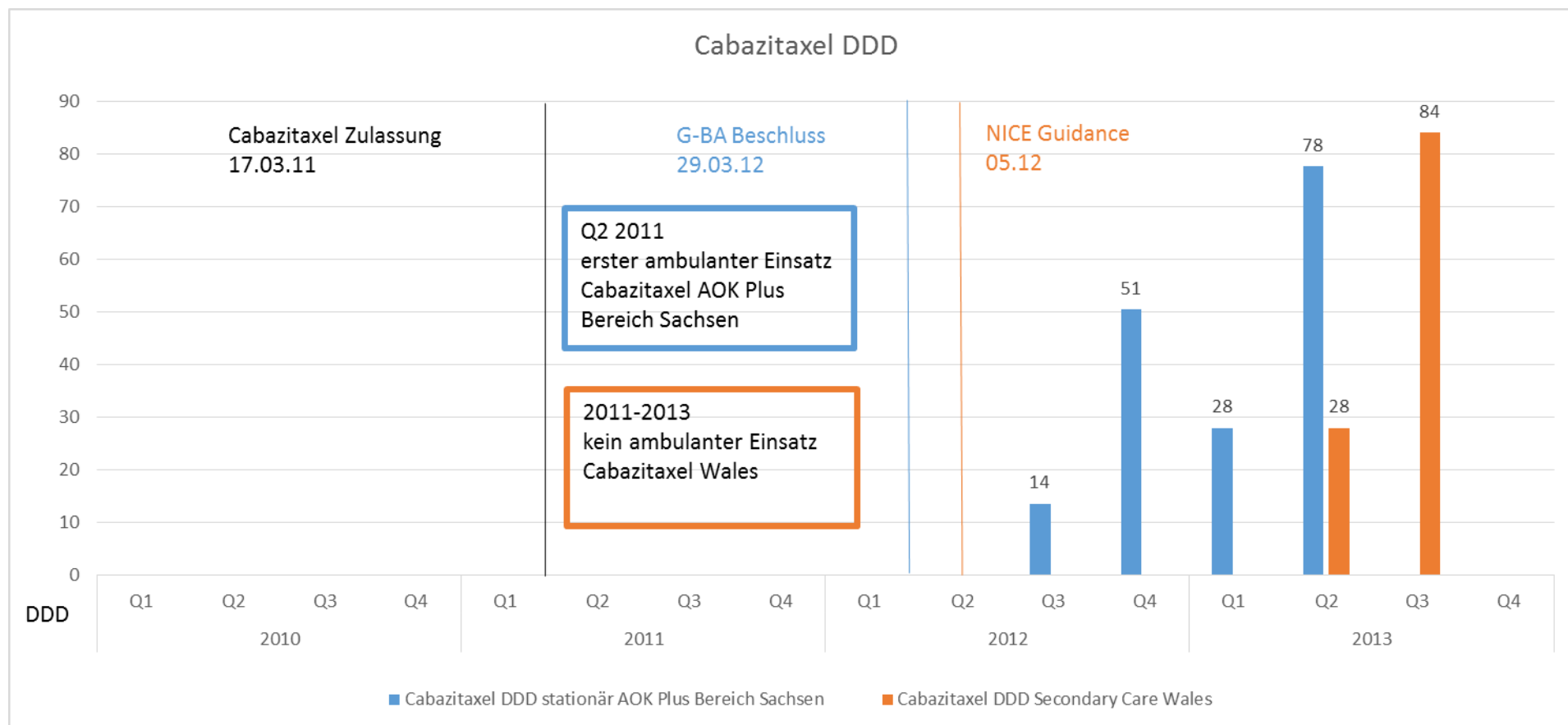


Bild 6.24: Cabazitaxel- DDD stationärer Einsatz jeweils AOK Plus Bereich Sachsen und Wales  
keine DDDs ermittelbar für den ambulanten Einsatz innerhalb der AOK Plus Bereich Sachsen

Eine Verbrauchsanalyse von Docetaxel wurde nicht erhoben, da es ebenso zugelassen ist zur Therapie von Brustkrebs, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, Magenkrebs und Hals-Kopf-Tumoren.

### 6.7.4.3 Eribulin

Tabelle 6.47: Eribulin- GBA-Beschluss (168) und NICE-Guidance (172, 211)- Übersicht der Indikationen, der festgelegte Komparatoren, der Ergebnisse, der Zielpopulationen und die theoretisch erwarteten Verordnungszahlen

	GBA-Beschluss	NICE-Guidance
<b>Indikation(en)</b>	Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, bei denen nach mindesten zwei Chemotherapien eine erneute Progression eingetreten ist A Patienten, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanbehandlung nicht mehr infrage kommen B Patienten, die für eine erneute Behandlung mit Anthrazyklinen oder Taxanen infrage kommen	Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, bei denen nach mindesten zwei Chemotherapien eine erneute Progression eingetreten ist
<b>Festgelegte Komparatoren</b>	A Vinorelbin oder Capecitabin B Anthrazyklin oder Taxan	Vinorelbin Capecitabin Gemcitabin
<b>Zusatznutzen/ Empfehlung</b>	A Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen B Anhaltspunkt für geringeren Nutzen als zweckmäßige Vergleichstherapie	Kein Einsatz innerhalb des NHS
<b>Zielpopulation Gesamt für Indikation(en)</b>	A 4500-5850 Patienten B 1500-1950 Patienten	1182 Patienten in England
<b>GBA: Zielpopulation für Indikation(en) mit festgestellten Zusatznutzen</b> <b>NICE: erwartete tatsächliche Zielpopulation</b>	A 4500-5850 Patienten	keine, da keine Empfehlung Einsatz im NHS
<b>Zielpopulation/ 1000 Versicherte</b>	A 0,06-0,08 Patienten/ 1000 Versicherte	0,00 Patienten/ 1000 Versicherte
<b>Theoretische DDD/ 1000 Versicherte je Quartal</b>	nicht sinnvoll, anzunehmende Behandlungsdauer weniger als 12 Monate	nicht sinnvoll, anzunehmende Behandlungsdauer weniger als 12 Monate



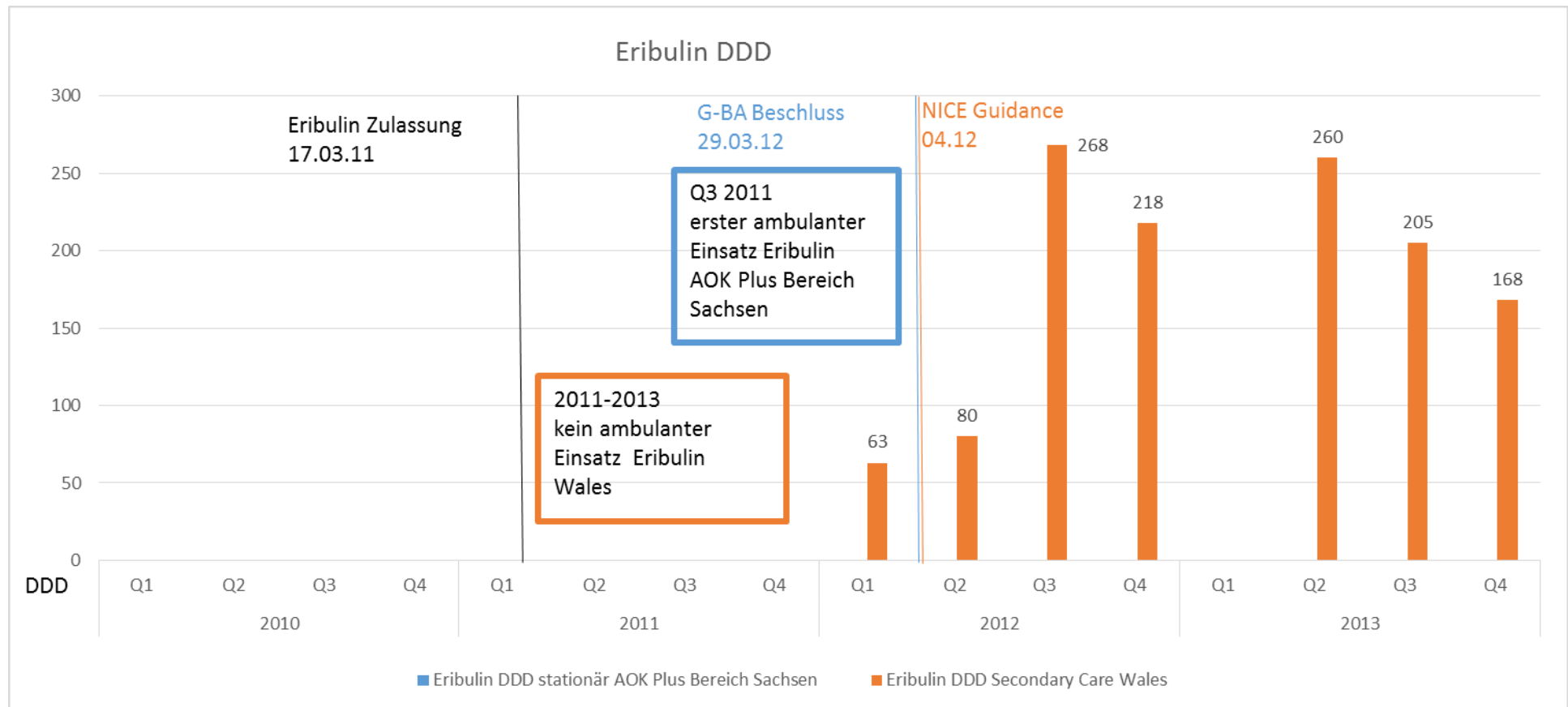


Bild 6.25: Eribulin- DDD stationärer Einsatz jeweils AOK Plus Bereich Sachsen und Wales

keine DDDs ermittelbar für den ambulanten Einsatz innerhalb der AOK Plus Bereich Sachsen, kein stationärer Einsatz innerhalb der AOK Plus Bereich Sachsen

Eine Verbrauchsanalyse der Komparatoren ist nicht sinnvoll, da sie jeweils für multiple Tumorindikationen zugelassen sind.

#### 6.7.4.4 Ipilimumab

Tabelle 6.48: Ipilimumab- GBA-Beschluss (212) und NICE-Guidance (213, 214)- Übersicht der Indikationen, der festgelegte Komparatoren, der Ergebnisse, der Zielpopulationen und die theoretisch erwarteten Verordnungszahlen

	<b>GBA-Beschluss</b>	<b>NICE-Guidance</b>
<b>Indikation(en)</b>	fortgeschrittene Melanome bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben	fortgeschrittene Melanome bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben
<b>Festgelegte Komparatoren</b>	Best Supportive Care	Best Supportive Care Carboplatin- basierende Chemotherapie Dacarbazin
<b>Zusatznutzen/ Empfehlung</b>	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Einsatz innerhalb des NHS im Rahmen eines Patient Access Scheme
<b>Zielpopulation Gesamt für Indikation(en)</b>	3100 Patienten	140 Patienten
<b>GBA: Zielpopulation für Indikation(en) mit festgestellten Zusatznutzen</b>	3100 Patienten	140 Patienten
<b>NICE: erwartete tatsächliche Zielpopulation</b>		
<b>Zielpopulation/ 1000 Versicherte</b>	0,05 Patienten/ 1000 Versicherte	0,002 Patienten/ 1000 Versicherte
<b>Theoretische DDD/ 1000 Versicherte je Quartal</b>	4 Applikationen pro Patient, somit 0,05 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal	4 Applikationen pro Patient, somit 0,002 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal

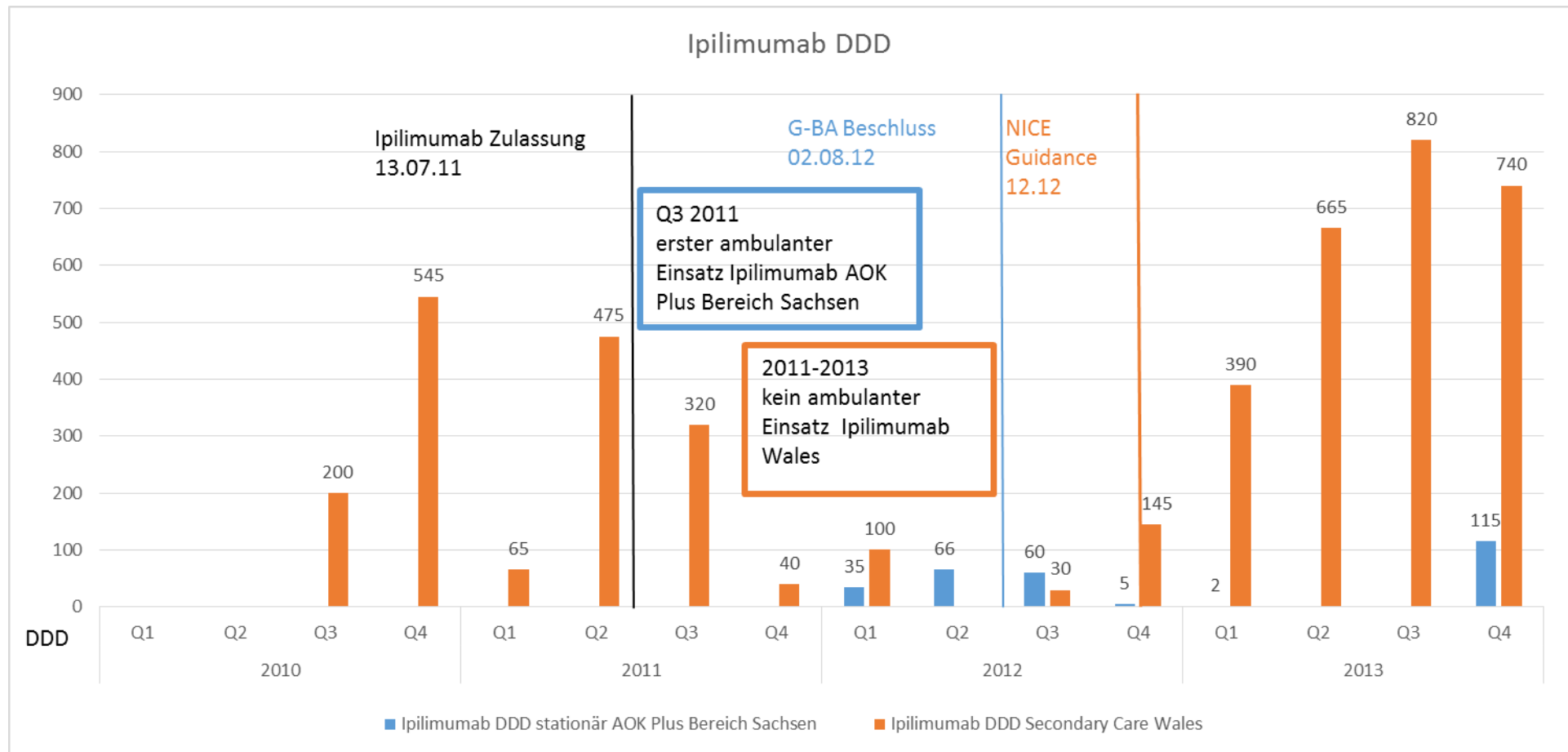


Bild 6.26: Ipilimumab- DDD stationärer Einsatz jeweils AOK Plus Bereich Sachsen und Wales

keine DDDs ermittelbar für ambulanten Einsatz AOK Plus Bereich Sachsen

Bei der Behandlung mit Best Supportive Care wird ein patientenindividueller Ansatz verfolgt, die eingesetzten Medikamente variieren. Somit ist eine Verbrauchsanalyse einzelner Arzneimittel nicht sinnvoll.

### 6.7.4.5 Vemurafenib

Tabelle 6.49: Vemurafenib- GBA-Beschluss (215) und NICE-Guidance (216, 217)- Übersicht der Indikationen, der festgelegte Komparatoren, der Ergebnisse, der Zielpopulationen und die theoretisch erwarteten Verordnungszahlen

	<b>GBA-Beschluss</b>	<b>NICE-Guidance</b>
<b>Indikation(en)</b>	Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit BRAF-V600 Mutation positiven nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom	Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit BRAF-V600 Mutation positiven nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom A bisher unbehandelt B zuvor behandelt
<b>Festgelegte Komparatoren</b>	Dacarbazin	A Dacarbazin und Best Supportive Care B Ipilimumab und Best Supportive Care
<b>Zusatznutzen/ Empfehlung</b>	Hinweis beträchtlicher Zusatznutzen	Einsatz innerhalb NHS im Rahmen eines Patient Access Schemes
<b>Zielpopulation Gesamt für Indikation(en)</b>	1400 Patienten	539 Patienten
<b>GBA: Zielpopulation für Indikation(en) mit festgestellten Zusatznutzen</b> <b>NICE: erwartete tatsächliche Zielpopulation</b>	1400 Patienten	404 Patienten
<b>Zielpopulation/ 1000 Versicherte</b>	0,02 Patienten/ 1000 Versicherte	0,007 Patienten/ 1000 Versicherte
<b>Theoretische DDD/ 1000 Versicherte je Quartal</b>	1,8 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal	0,6 DDD/ 1000 Versicherte je Quartal

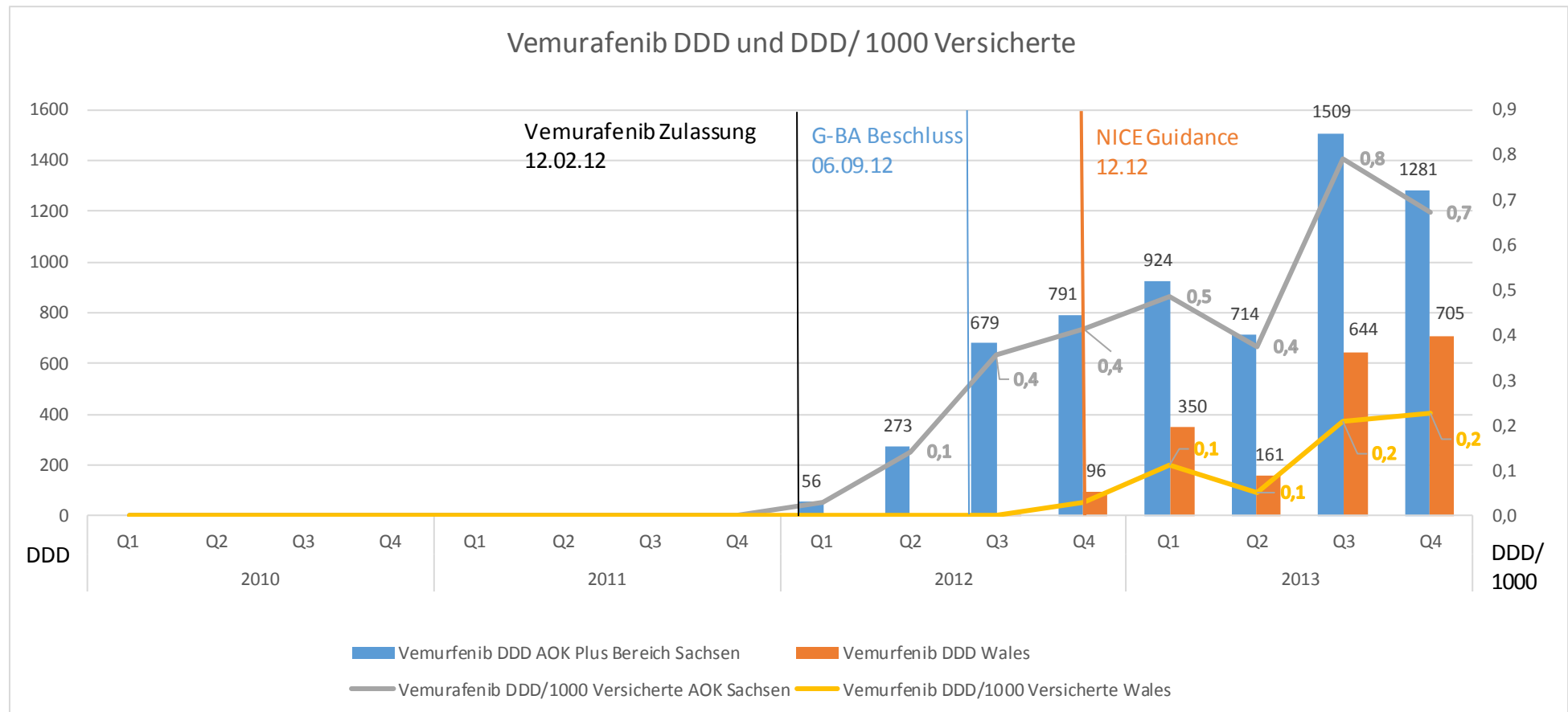


Bild 6.27: Vemurafenib- DDD und DDD/1000 Versicherte jeweils AOK Plus Bereich Sachsen und Wales

Eine Verbrauchsanalyse von Dacarbazin ist nicht sinnvoll, da es ebenso zugelassen ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Morbus Hodgkin und fortgeschrittenen Weichteilsarkomen.

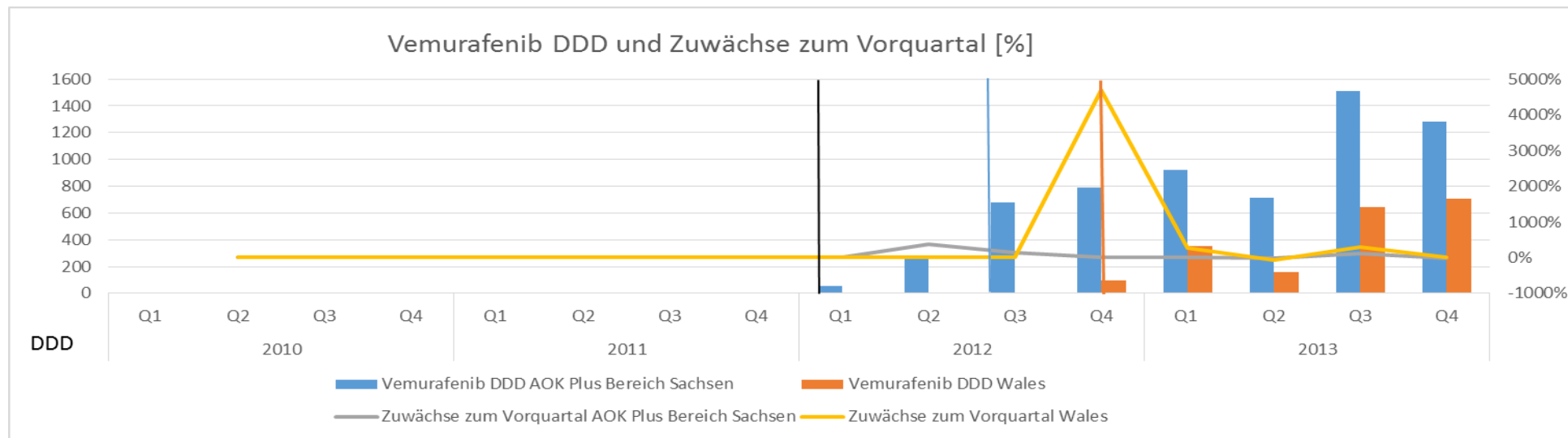


Bild 6.28: Vemurafenib- DDD und prozentuale Zuwächse zum Vorquartal

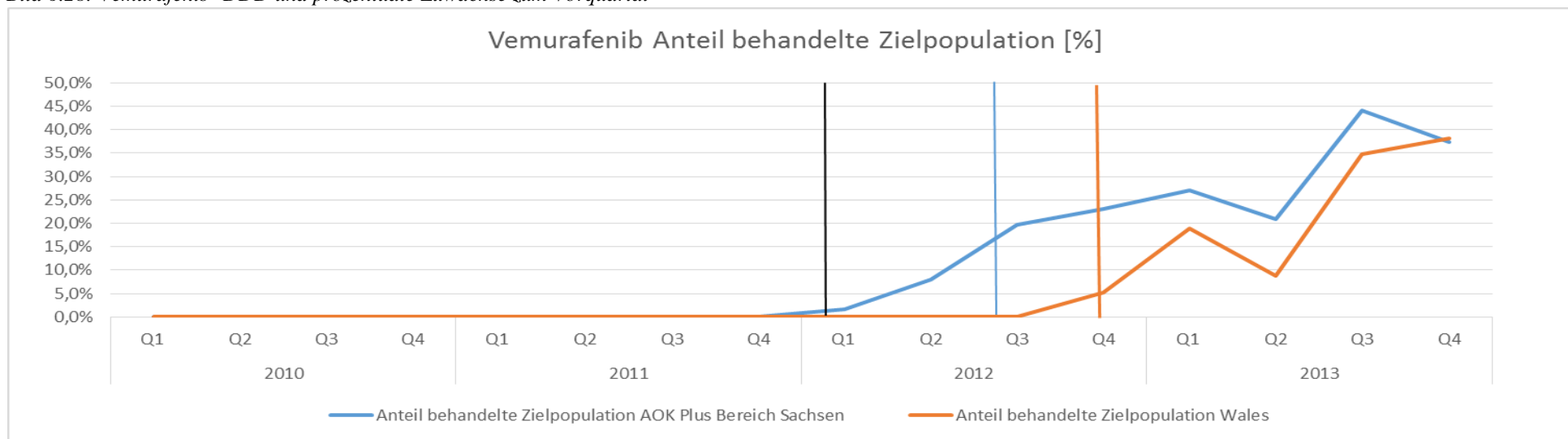


Bild 6.29: Vemurafenib- Anteil behandelte Zielpopulation

## 7 Diskussion

### 7.1 Gegenüberstellung der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals des NICE

In Deutschland finden für alle seit 01.01.2011 neu zugelassenen Arzneimittel oder neu zugelassenen Indikationen von nach dem 01.01.2011 in den Verkehr gebrachten Arzneimitteln Frühe Nutzenbewertungen nach §35a SGB V statt. Ausgenommen hiervon sind Wirkstoffe mit erwartetem geringfügigen Verordnungsvolumen und Wirkstoffe zur Behandlung von seltenen Leiden. Bei diesen gilt der Zusatznutzen als belegt, lediglich das Ausmaß ist festzustellen. Eine Priorisierung der durchzuführenden Health Technology Assessments ist nicht nötig, da im Regelfall alle neuen Arzneimittel eine Frühe Nutzenbewertung erfahren. Anders hingegen ist es in Großbritannien. Bei den Single Technology Assessments des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) handelt es sich um eine gesundheitsökonomische Bewertung des neu zugelassenen Arzneimittels. Die gesundheitsökonomischen Betrachtungen im Rahmen des Single Technology Appraisals (STA) sind methodisch aufwändiger als die Schaden-Nutzen-Bewertung der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Daher findet in Großbritannien aus Kapazitätsgründen eine Priorisierung der zu betrachtenden Wirkstoffe statt. Ausschlaggebend für die Entscheidung ein Single Technology Appraisal für den Wirkstoff durchzuführen, sind unter anderem der erwartete gesundheitliche Nutzen der Technologie, erwartete unterschiedliche Anwendungen innerhalb des National Health Systems (NHS) und der Einfluss auf die Ressourcen des NHS (siehe Tabelle 6.1 Zeile 12). Trotz dieser und weiterer Priorisierungskategorien verbleibt ein gewisser Teil Willkürlichkeit bei der Entscheidung, ob für den betreffenden Wirkstoff ein Single Technology Appraisal stattfindet. Insgesamt werden von NICE wesentlich weniger Arzneimittel mittels STA bewertet als im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA). Dies wird in Tabelle 5.1 deutlich. Die Priorisierung als Entscheidung darüber, ob ein Health Technology Assessment (HTA) stattfindet, ist bereits Teil des Bewertungsprozesses. Die Selektion einzelner Health Technologies zur Durchführung von HTAs ist nach Garcia-Altes ein wichtiger und kritischer Schritt innerhalb des Health Technology Assessments (17). Insofern erscheint die generelle Bewertung aller neu zugelassenen Arzneimittel im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V der transparentere Verfahrensweg. Transparenz im Verfahrensprozess ist eine der vier Säulen des Modells „A4R“ (accountability for reasonableness- Verantwortlichkeit für Vernünftigkeit) von Daniels und Sabin (8).

In den Methoden des britischen NICE finden sich explizite Aussagen zu Belangen der Gerechtigkeit. Der sozioökonomische Status des Individuums, sowie der Gesundheitszustand

vor oder nach der Intervention spielen keine Rolle, ebenso wenig Alter, Geschlecht, sexuelle Orientierung und Ethnizität (siehe Tabelle 6.1 Zeile 32). Die Kriterien zur Adressierung der Belange der Gerechtigkeit, wurden unter anderem vom Citizen Council entwickelt. Dies ist ein Laiengremium von britischen Bürgern, dass sich mit übergeordneten Aspekten der Arbeit des NICE beschäftigt und dessen Wertvorstellungen in die Handlungsempfehlungen an das NICE einfließen (siehe Tabelle 6.1 Zeile 13). Ein derartiges Laiengremium ist in Deutschland nicht etabliert. Für eine Legitimation der Verfahrensweisen, die eine große Tragweite im gesundheitspolitischen Bereich haben, wäre auch in Deutschland eine Etablierung von Möglichkeiten der erweiterten Bürgerbeteiligung wünschenswert. Sachverständige erstellen im Auftrag der Regierung Sondergutachten zum Gesundheitswesen, doch bleibt letztendlich in Deutschland viel Gestaltungsraum auf Ebene der Selbstverwaltung im Gesundheitsbereich. Es muss Aufgabe des Staates sein, seinen Bürgern ein effektives und effizientes Gesundheitswesen zur Verfügung zu stellen. Dies kann unmittelbar oder mittelbar über die selbstverwalteten Strukturen geschehen. Die Institutionen der Selbstverwaltung müssen ihre Aufgaben allerdings im Sinne des Staates und seiner Bürger definieren und wahrnehmen.

Sowohl in Deutschland als auch in Großbritannien findet eine Zweiteilung des HTAs statt (siehe Tabelle 6.1 Zeilen 6 und 9). In Deutschland führt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) das eigentliche Assessment im Rahmen seiner Dossierbewertung der durch den pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Unterlagen durch. Der Gemeinsame Bundesausschuss nimmt das Appraisal der Dossierbewertung des IQWiG vor und ist die Institution, die zur Entscheidungsfindung kommt. In Großbritannien wird das Assessment durch ein externes akademisches Institut durchgeführt. Dessen Bewertung wird von NICE für das Appraisal innerhalb des HTA-Prozesses verwendet. Das NICE ist anschließend auch Entscheidungsträger. Insofern ist die Trennung Assessment von Appraisal und Entscheidungsfindung in beiden Ländern identisch. Diese Trennung erhöht die Transparenz und Unabhängigkeit des Bewertungsverfahrens und ist für die Legitimierung der Prozesse von entscheidender Bedeutung.

Der zeitliche Rahmen der Bewertung (siehe Tabelle 6.1 Zeile 16) ist ähnlich. Bei der Frühen Nutzenbewertung findet die Dossierbewertung durch das IQWiG innerhalb von drei Monaten statt. Der GBA hat dann weitere drei Monate bis zum Abschluss der Frühen Nutzenbewertung zur Verfügung. Der zeitliche Rahmen der Frühen Nutzenbewertung beträgt somit sechs Monate. Ein Single Technology Appraisal des NICE soll innerhalb von 34 Wochen nach Einreichung der Unterlagen durch den pharmazeutischen Unternehmer abgeschlossen sein.

Von einer Relevanz der HTAs ist auszugehen, da in beiden Ländern die durchgeführten HTAs in konkrete Entscheidungsstrukturen eingebunden sind (siehe Tabelle 6.1 Zeile 40). Der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über den Zusatznutzen des neu zugelassenen Arzneimittels ist Grundlage für die Einordnung in eine Festbetragsgruppe oder für die



Erstattungsbetragsverhandlungen nach §130b SGB V zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und dem pharmazeutischen Unternehmer. In Großbritannien stellt das Single Technology Appraisal (STA) des NICE eine sogenannte „vierte Hürde“ dar. Im Rahmen des STAs wird über den Einsatz des neu zugelassenen Arzneimittels innerhalb des NHS entschieden. Die Empfehlungen des NICE haben bindenden Charakter auf die Meso-Ebene der regionalen Gesundheitsstrukturen in England und Wales.

Die Beteiligung von weiteren Stakeholdern im Rahmen des HTA-Prozesses wird in der Literatur als ein wesentliches Element zur Erhöhung der Transparenz gefordert. Sowohl bei der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V als auch beim Single Technology Prozess sind Stakeholder beteiligt (siehe Tabelle 6.1 Zeile 6). Bei NICE werden klinische Experten, Patientenvertreter und auch pharmazeutische Unternehmer bereits vor Beginn des eigentlichen Health Technology Assessments im Rahmen des Scoping-Prozess zur genauen Festlegung der Fragestellung aktiv eingebunden. Bei der Frühen Nutzenbewertung findet eine Stakeholderbeteiligung vor dem HTA-Prozess nur anhand von Fragekatalogen an einen klinischen Experten und einen Patientenvertreter statt. Die schriftliche Befragung eines klinischen Experten vor Beginn der Frühen Nutzenbewertung scheint der Einzelmeinung eines Klinikers zu viel Gewicht zu geben. Ebenso macht das Heranziehen von Einzelmeinungen den gesamten Prozess anfällig für Verzerrungen durch Interessenkonflikte. Die ärztlichen Fachgesellschaften fordern ihrerseits berechtigterweise eine zeitigere Einbindung innerhalb des Prozesses der Frühen Nutzenbewertung. Dies würde die Akzeptanz der Verfahren bei den klinisch tätigen Vertretern des Gesundheitswesens erhöhen. Nach dem Assessment durch das IQWiG beziehungsweise durch die Evidence Review Group besteht bei beiden HTA-Prozessen die Möglichkeit der schriftlichen Stellungnahme klinischer Experten, medizinischer und pharmazeutischer Fachgesellschaften, des pharmazeutischen Unternehmers sowie anderer pharmazeutischer Unternehmer mit einem Interesse auf dem Therapiegebiet. Eine Teilnahme von weiteren Stakeholdern am Appraisal durch den GBA beziehungsweise durch das NICE ist in beiden HTA-Prozessen vorgesehen. Inwieweit die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen der Stakeholder die Entscheidungsfindung letztendlich beeinflussen, ist ein wichtiger noch zu untersuchender Aspekt. Dies war nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Das Single Technology Appraisals des NICE nimmt eine Bewertung aus der Perspektive des NHS und der anderen Sozialversicherungsträger vor. Die Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V hingegen beschränkt sich auf die Perspektive der Gesetzlichen Krankenversicherung (siehe Tabelle 6.1 Zeile 15). Dies ist insofern relevant, als Vorteile für die gesetzliche Rentenversicherung, beispielsweise durch Verhinderung einer Erwerbsunfähigkeit und damit einhergehende nicht zu leistende Erwerbsminderungsrenten nicht in die Betrachtung des neu zugelassenen Arzneimittels im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung einfließen. Die sogenannten Budget Silos, bei denen Kosten und

Einsparungen nicht in identische Finanzgebiete fallen, stehen nach Nilsen einer effizienten Ressourcennutzung entgegen (10).

Ein wesentlicher Punkt für den Bewertungsprozess ist die Wahl der Komparatoren. Hier unterscheiden sich Frühe Nutzenbewertung und Single Technology Appraisal grundlegend (siehe Tabelle 6.1 Zeile 25). Die im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie muss zwingend für das Anwendungsgebiet, welches betrachtet werden soll, zugelassen sein. Des Weiteren sollten möglichst Komparatoren gewählt werden, die jeweils selbst bereits eine Frühe Nutzenbewertung erfahren haben. Anders hingegen das Vorgehen des NICE. Dort kann ein Komparator auch gewählt werden, wenn dieser Einsatz im klinischen Alltag innerhalb des NHS findet. Die englische Zulassungsbehörde Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency sieht die Anwendung von Arzneimitteln für nicht zugelassene Indikationen kritisch, wenn zugelassene Alternativen vorhanden sind (218). Der Einsatz von nicht zugelassenen Arzneimitteln beinhaltet das haftungsrechtliche Risiko für den verschreibenden Arzt. Daher erscheint die Einschränkung auf im Anwendungsgebiet zugelassene Komparatoren, wie im Prozess der Frühen Nutzenbewertung, in sich schlüssiger. Die Wahl des Komparators gegen den das neu zugelassene Arzneimittel verglichen wird, ist möglicherweise der entscheidende Punkt innerhalb des gesamten HTA-Prozesses. Ein einheitlicher Standpunkt der europäischen HTA-Agenturen zur Frage, ob ein Komparator eine Zulassung für das betrachtete Anwendungsgebiet haben muss, würde die Bewertungsprozesse bereits wesentlich vergleichbarer gestalten. Im Sinne der Versorgungsgerechtigkeit sollten sich die Bewertungen der europäischen HTA-Agenturen nicht grundsätzlich unterscheiden. Dies ist im Sinne der evidenzbasierten Bewertung ausgehend von der gleichen Datengrundlage der Zulassungsstudien nur schwer politisch und gesellschaftlich zu rechtfertigen. Den Austausch über die Methodiken und die Prozesse von HTAs innerhalb Europas hat sich das EUnetHTA als Netzwerk europäischer HTA-Agenturen zum Ziel gesetzt.

In beiden HTAs werden den pharmazeutischen Unternehmern enge Vorgaben für die einzureichenden Unterlagen gemacht (siehe Tabelle 6.1 Zeile 13). Bei NICE geschieht dies über den sogenannten Referenzfall. In diesem werden Anforderungen an die Angaben über die klinische Evidenz, die Perspektive der Betrachtung, die Darstellung der Kosten, die Modellierungen, die Diskontierung sowie die Betrachtung der Unsicherheit definiert. In Deutschland hat der pharmazeutische Unternehmer die Dossievorlagen der Anlage 2 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des GBA für die Einreichung seiner Unterlagen zu nutzen. Im Assessmentprozess der Evidence Review Group und des IQWiG spielt die Bewertung, ob die eingereichten Unterlagen den Anforderungen an sie gerecht werden, eine wesentliche Rolle. Bei beiden Prozessen wird der medizinische Nutzen des neu zugelassenen Arzneimittels im Kontext der weiteren Behandlungsoptionen herausgearbeitet. Die Frühe Nutzenbewertung betrachtet unerwünschte Arzneimittelwirkungen explizit. Im Single Technology Appraisal

werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht eigenständig bewertet. Sie sollen durch eine Verringerung der Lebensqualität der Patienten in den Bewertungsprozess einfließen und spielen damit eine geringere Rolle als in der Frühen Nutzenbewertung (siehe Tabelle 6.1 Zeile 22).

Bei der Frühen Nutzenbewertung handelt es sich um ein Health Technology Assessment über die ersten drei Stufen nach Eddy (siehe Tabelle 6.1 Zeile 17; 22). Es wird die Wirksamkeit der Health Technology betrachtet und eine Schaden-Nutzen-Analyse durchgeführt. Die Betrachtung der Kosten beschränkt sich auf die Jahrestherapiekosten für die Gesetzliche Krankenversicherung. Der Fokus liegt auf den jährlichen Arzneimittelkosten des neu zugelassenen Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Solange die Anwendungsdauer der Arzneimittel in der Fachinformation nicht beschränkt ist, findet eine Betrachtung der Jahrestherapiekosten statt. Dies ist auch der Fall, wenn im klinischen Alltag nicht von einer kontinuierlichen Behandlung über ein Jahr auszugehen ist, beispielsweise bei fortgeschrittenen Tumorleiden mit eingeschränkter Lebenserwartung. In die Betrachtung sollen ebenfalls die zusätzlichen nötigen Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung einfließen. Wie dies im Einzelfall operationalisiert wurde, ist Gegenstand der Betrachtung der jeweiligen Arzneimittel. Es ist jedoch nicht immer nachvollziehbar, wieso einzelne Kostenaspekte in die Bewertung einfließen und andere nicht. Durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen entstehende zusätzliche Kosten werden häufig nicht betrachtet, obwohl diese sehr wohl Kosten für die gesetzlichen Krankenkassen im nicht vernachlässigbaren Ausmaß verursachen. Das Single Technology Appraisal des NICE hingegen ist ein HTA über alle fünf Stufen nach Eddy hinweg (22). STAs beschäftigen sich explizit mit der Kosteneffektivitätsschwelle von neu zugelassenen Arzneimitteln. Dafür sind gesundheitsökonomische Modellierungen mit validierten Modellen über ausreichend lange Zeiträume nötig, deren Robustheit mittels Sensitivitätsanalysen zu ermitteln ist. Eine Budget Impact Analyse wird bei der Frühen Nutzenbewertung vom pharmazeutischen Unternehmer gefordert. Diese wird im Bewertungsprozess betrachtet. Eine Budget Impact Analyse wird auch im Rahmen des Single Technology Appraisals vom pharmazeutischen Unternehmer abgefragt. Da die Bewertung über den Einsatz des neu zugelassenen Arzneimittels formal jedoch von der Kosteneffektivitätsschwelle des einzelnen Arzneimittels abhängt, und nicht von dem Einfluss der Health Technology auf das Gesamtbudget, spielt die Budget Impact Analyse im Rahmen des STAs keine tragende Rolle. Das jedoch auch das NICE und das NHS das jährliche Gesamtbudget für das Gesundheitswesens nicht ignorieren können, scheint unbestreitbar. Die neuen, effektiven aber kostenintensiven Therapien zur Behandlung der Hepatitis C stellen alle Gesundheitssysteme vor große Herausforderungen. In Großbritannien erfahren die Prävalenz und Behandlungsoptionen der Hepatitis C, sowie deren Budget-Einflüsse große Beachtung (219).

Die sozialen, ethischen und organisatorischen Aspekte der Health Technology werden beim STA betrachtet. Das Bewertungskomitee bedenkt Aspekte der Verteilungsgerechtigkeit und eventueller Diskriminierung von Patientengruppen im Rahmen seiner Entscheidung. Ebenso werden Hindernisse für die Implementierung der Entscheidung sowie die nötigen Ressourcen benannt (siehe Tabelle 6.1 Zeile 42). Das NICE stellt Hilfen zur Implementierung und Kostenmodellierungen für die regionalen Gesundheitsstrukturen zur Verfügung.

Wesentlicher Punkt im Bewertungsprozess beider HTAs ist die Bewertung der klinischen Wirksamkeit (siehe Tabelle 6.1 Zeile 19). Diese sollte anhand von Studien hohen Evidenzgrades (kontrollierte, randomisierte klinische Studien) und deren Metaanalysen nachgewiesen werden. Der pharmazeutische Unternehmer ist bei beiden HTA-Prozessen verpflichtet eine systematische Literaturrecherche durchzuführen und zu dokumentieren. In Deutschland müssen die Ergebnisberichte der Zulassungsstudien, die Studienprotokolle und die Ergebnisberichte der Zulassungsbehörden eingereicht werden. In beiden Verfahren ist das Einreichen von nichtpubliziertem Material ausdrücklich erwünscht (siehe Tabelle 6.1 Zeile 20). Der Publikationsbias, der aus der selektiven Publikation von positiven Studienergebnissen und der Nichtpublikation negativer Studienergebnisse entsteht, wird als schwerwiegendster Verzerrungsaspekt innerhalb der evidenzbasierten Medizin angesehen (220). Dem soll durch die Einreichung von nicht-publizierten Studiendaten begegnet werden. Sowohl bei der Frühen Nutzenbewertung als auch im STA können durch den pharmazeutischen Unternehmer Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse gekennzeichnet werden. In der Frühen Nutzenbewertung dürfen die Studienmethodik und die Studienergebnisse nicht Teil der Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse sein. Beim NICE ist dies zulässig. Im Rahmen der Betrachtung einzelner Arzneimittel wird ersichtlich, wie durch das Kennzeichnen von Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse die eigentlich öffentlichen Dokumente des STA-Prozesses für den Interessierten an Bedeutung verlieren. Durch Schwärzung sind teilweise große Teile der Unterlagen der pharmazeutischen Unternehmer und der Berichte der Evidence Review Groups nicht mehr nachvollziehbar. Dies widerspricht dem Prinzip der Transparenz nach dem A4R-Modell von Daniel und Sabin (8). In beiden HTAs wird die klinische Wirksamkeit bevorzugt auf Grundlage von direkten Vergleichen festgestellt. Indirekte Vergleiche sind zulässig. Die indirekten Vergleiche der klinischen Studien sollten jedoch über eine gemeinsame Vergleichstherapie, beispielsweise Placebo erfolgen. Der hierfür gewählte Komparator muss in beiden Prozessen nicht selbst Gegenstand des HTAs sein. In der Praxis finden die indirekten Vergleiche jedoch häufig keine Anwendung.

Die betrachteten Ergebnisparameter sind in beiden HTAs patientenrelevante Endpunkte, im Regelfall Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (siehe Tabelle 6.1 Zeile 26). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat im Rahmen des Single Technology Appraisals wesentliche Bedeutung. Die mittels des Fragebogens EQ-5D erhobenen Nutzwerte fließen in die geforderten gesundheitsökonomischen Modellierungen im STA ein. Die

Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt oft nicht mit der gleichen methodischen Robustheit, die im Rahmen von Zulassungsstudien für die Erhebung der klinischen Wirksamkeit gefordert wird. Inwieweit nicht ausreichend robuste Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Ergebnisse von HTAs systematisch beeinflussen, ist nicht Gegenstand dieser Arbeit gewesen. Es sollte aber zukünftig im Interesse der Verfahrenstransparenz untersucht werden. Die Unsicherheiten der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden innerhalb der einzelnen Arzneimittelbetrachtungen diskutiert.

Klinische Studien müssen vor ihrer Durchführung sorgfältig geplant werden, damit Ein- und Ausschlusskriterien sowie die gewählten Komparatoren und Ergebnisparameter ein klinisch relevantes Szenario darstellen. Ausgehend von Hypothesen zu Unterschieden im Behandlungserfolg können bei der Studienplanung a priori Subgruppen definiert werden, bei denen ein höherer Nutzen oder Schaden im Vergleich zur Gesamtpopulation der Studie erwartet werden. Studien müssen ausreichend gepowert sein, um Unterschiede in den Ergebnishäufigkeiten zwischen Studienarmen, auch innerhalb der a priori definierten Subgruppen darstellbar zu machen. Die Auswertung von nach Studienabschluss (post-hoc) gebildeten Subgruppen durch den pharmazeutischen Unternehmer wird sowohl im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung als auch im STA-Prozess kritisch bewertet. Auf der anderen Seite bildet das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, wie bei den einzelnen Arzneimittelbewertungen zu sehen sein wird, selbst häufig Subgruppen für den Assessmentprozess (siehe Tabelle 6.1 Zeile 27). Inwieweit die Bildung von post-hoc Subgruppen im Rahmen von HTAs größere Legitimität als das Bilden von post-hoc Subgruppen durch den pharmazeutischen Unternehmer hat, ist eine verfahrensrechtliche Frage. Sie sollte Gegenstand von weiteren Diskussionen sein.

Das NICE selbst unternimmt Erhebungen, die die Implementierung seiner Empfehlungen und den Einfluss dieser untersuchen (siehe Tabelle 6.1 Zeile 43). Weder für das IQWiG noch für den GBA sind solche beauftragten Untersuchungen bekannt. Das Interesse am Prozess der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V ist groß. Mit dem AMNOG-Report 2015 von Greiner und Witte ist erstmals ein zusammenfassender Überblick über die bisherigen Bewertungsverfahren publiziert (2). Die regelmäßige Erfassung des Einflusses der Frühen Nutzenbewertung auf das deutsche Gesundheitssystem sollte obligat sein.

Mit der Möglichkeit der Anfechtung wird eine weitere Forderung des A4R für HTA-Prozesse umgesetzt (siehe Tabelle 6.1 Zeile 44; 8). Im Rahmen des STA des NICE sind die Möglichkeiten zur Anfechtung auf den Nachweis von der Vernachlässigung von Gerechtigkeitsaspekten, dem Übertreten von Zuständigkeiten oder von der Nichtbetrachtung von eingereichter Evidenz beschränkt. Die Einreichung von neuer Evidenz durch den pharmazeutischen Unternehmer ist nicht zulässig. Anders hingegen bei der Frühen

Nutzenbewertung. Hier kann der pharmazeutische Unternehmer frühestens ein Jahr nach Früher Nutzenbewertung eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn er die Erforderlichkeit wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nachweist. Die Bewertung eines neu zugelassenen Arzneimittels findet immer auf einer relativ eingeschränkten Datengrundlage statt. Erst durch den Einsatz im regulären Versorgungsalltag werden größere Patientenpopulationen mit dem Arzneimittel behandelt. Die klinische Wirksamkeit, im Sinne von clinical effectiveness, wird erst in der breiteren Anwendung zu bewerten sein. Die clinical effectiveness sollte systematisch und mit hohen methodischen Standard durch Auswertung von Routinedaten erfolgen. Basierend auf diesen Ergebnissen, sollte dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit der erneuten Bewertung des Arzneimittels eingeräumt werden.

Sowohl bei der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V als auch beim Single Technology Appraisal handelt es sich um einen transparenten Verfahrensprozess (siehe Tabelle 6.1 Zeile 46). Dies war Grundvoraussetzung für die Entstehung dieser Dissertation.

Eine Limitation in der Methode des ersten Teiles der Dissertation stellt der Fokus auf die in den Methodenpapieren und der Verfahrensordnung genannten Verfahrensweisen für die Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals des NICE dar. Die aus der Theorie der Methodenpapiere und Verfahrensordnung stammenden Annahmen werden daher an fünf Arzneimitteln und deren Health Technology Assessments in Deutschland und Großbritannien vergleichend gegenüber gestellt.

## 7.2 Ticagrelor

Ticagrelor + ASS wurde sowohl von IQWiG als auch von NICE für alle zugelassenen Indikationen bewertet. Bereits die gewählten Vergleichstherapien unterscheiden sich. Das deutsche IQWiG führt die Bewertung für die vier zulassungsbedingt definierten Patientengruppen anhand von zweckmäßigen Vergleichstherapien durch, die für die jeweilige Indikation ebenfalls zugelassen sind. Somit ergeben sich für die Subgruppen verschiedene Komparatoren für die Bewertung von Ticagrelor, die in Tabelle 7.1 dargestellt sind.

*Tabelle 7.1: Ticagrelor- Indikationsgruppen und zweckmäßige Vergleichstherapien (48, Tabelle 1)*

Indikation	Vergleichstherapie
<b>A Patienten mit IA oder NSTEMI</b>	Clpidogrel in Kombination mit ASS
<b>B Patienten mit STEMI, welche eine medikamentöse Behandlung erhielten</b>	Clpidogrel in Kombination mit ASS
<b>C Patienten mit STEMI, welche eine PCI erhielten</b>	Prasugrel in Kombination mit ASS
<b>D Patienten mit STEMI, welche eine CABG erhielten</b>	ASS-Monotherapie

Das NICE hingegen akzeptiert den Vergleich von Ticagrelor + ASS gegen Clopidogrel + ASS für alle Patientensubgruppen. Clopidogrel hat als Thrombozytenaggregationshemmer für alle Patienten des akuten Koronarsyndroms eine Klasse 1 Empfehlung der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft. Da Clopidogrel auch in Großbritannien nicht für Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), welche eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) erhielten, zugelassen ist, wird die Bewertung gegen einen off-label verwendeten Komparator durchgeführt. Die britische Zulassungsbehörde Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency empfiehlt den Einsatz von off-label Arzneimitteln jedoch nur, wenn zugelassene Alternativen nicht zur Verfügung stehen (218). Die unterschiedlich gewählten Vergleichstherapien bedingen, dass das IQWiG die Zulassungsstudie PLATO für Ticagrelor nicht als relevant einschätzt für den direkten Vergleich für Patienten mit STEMI, welche eine PCI oder einen CABG erhielten. Die PLATO-Zulassungsstudie wird durch das IQWiG für die Bewertung der Patienten mit Instabiler Angina pectoris oder Nicht-ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) herangezogen. Allerdings betrachtet das IQWiG die Patienten einer Subgruppe der PLATO-Studie, die der Zulassungspopulation entsprechen. Die Patienten der PLATO-Studie, die ASS in einer Dosierung >150mg erhielten, werden nicht betrachtet, da die zulässige ASS-Dosierung laut Zulassung von Ticagrelor 75-150mg täglich beträgt. Aus dem Gesamtkollektiv des Ticagrelor-Armes der PLATO-Studie (N=9333) werden somit nur 50,9% der Patienten betrachtet (N=4725). Es wird vom IQWiG nicht darauf eingegangen, ob die PLATO-Studie für die Betrachtung dieser Subgruppe ausreichend gepowert war. Das NICE verwendet die Gesamtpopulation der PLATO-Studie und das ERG empfiehlt Vorsicht bei der Interpretation der vielfältigen vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellten Subgruppenanalysen, da diese im Gegensatz zur Gesamtpopulation nicht ausreichend gepowert sind. Durch die Auswahl der betrachteten Patientengruppen unterscheiden sich die Ereignisraten der Endpunkte zum Teil deutlich voneinander. Dies ist in Tabelle 7.2 dargestellt. Die Ergebnisrichtung ist jedoch für die IQWiG- und die NICE-Populationen gleichgerichtet. Die Ereignisraten für die Gesamtmortalität als auch für die kardiovaskuläre Mortalität sind in der vom IQWiG betrachteten Gruppe von instabiler Angina pectoris- oder NSTEMI-Patienten geringer, welches vor allem durch die im Vergleich zu Herzinfarktpatienten (NSTEMI und STEMI) geringere Mortalitätsrate von Patienten mit instabiler Angina pectoris begründet sein dürfte. Die Ereignisraten für den Myokardinfarkt sind hingegen höher, auch hier sind wahrscheinlich die Patienten mit instabiler Angina pectoris Ursache, da sie ein hohes Risiko für einen Herzinfarkt tragen.

Tabelle 7.2: Ticagrelor- Vergleich der patientenrelevanten Endpunkt der von IQWiG und NICE betrachteten Studienpopulation

<b>Klinischer Endpunkt</b>	<b>IQWiG IA/NSTEMI mit ASS≤150mg Population, Ereignisraten Ticagrelor + ASS (N=4725) vs. Clopidogrel + ASS (N=4751), p-Wert</b>	<b>NICE PLATO-Gesamtpopulation, Ereignisraten Ticagrelor + ASS (N=9333) vs. Clopidogrel + ASS (N=9291), p-Wert</b>
<b>Gesamtmortalität</b>	3,8% vs. 5,3%, p=0,0022	4,5% vs. 5,9%, p<0,001
<b>Kardiovaskuläre Mortalität</b>	3,1% vs. 4,6%, p=0,0012	4,0% vs. 5,1%, p=0,001
<b>Myokardinfarkt</b>	5,9% vs. 7,0%, p=0,0473	4,0% vs. 5,1%, p=0,005
<b>Schlaganfall</b>	1,3% vs. 1,4%, p=0,9914	1,5% vs. 1,3%, p=0,22
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
<b>Schwere Blutungsereignisse</b>	13,0% vs. 12,3%, p=0,2742	11,6% vs. 11,2%, p=0,43
<b>Lebensbedrohliche/tödliche Blutungsereignisse</b>	6,6% vs. 6,2%, p=0,2891	5,8% vs. 5,8%, p=0,70
<b>Dyspnoe</b>	14,0% vs. 7,7%, p<0,001	13,8% vs. 7,8%, p<0,001

Sowohl IQWiG als auch NICE kommen zum Schluss, dass die signifikante Senkung der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität die Effektivität der Substanz Ticagrelor für die jeweilige Patientengruppe belegt.

Unterschiedliche Auffassungen haben das IQWiG und das NICE in Bezug auf die Zulässigkeit eines indirekten Vergleiches von Ticagrelor mit Prasugrel, einem weiteren noch patentgeschützten Thrombozytenaggregationshemmer. Der indirekte Vergleich würde über den sowohl in der Zulassungsstudie PLATO für Ticagrelor als auch in der Zulassungsstudie TRITON TIMI 38 für Prasugrel verwandten Komparator Clopidogrel erfolgen. Der pharmazeutische Unternehmer von Ticagrelor stellt sowohl im Dossier für das IQWiG als auch in den Unterlagen für das NICE seine Bedenken für einen indirekten Vergleich von Ticagrelor und Prasugrel dar. Ein indirekter Vergleich sei aufgrund der Unterschiede in der Studienpopulation (PLATO: medikamentös oder mittels PCI oder CABG behandelte Patienten mit akutem Koronarsyndrom (AKS); TRITON TIMI 38: Patienten mit AKS, die mit einer PCI behandelt werden sollen) nicht möglich. Ebenso unterscheiden sich die erlaubte Aufdosierungsdosis (PLATO: bis 600mg, TRITON TIMI 38: bis 300mg) und der Zeitpunkt der Gabe für Clopidogrel (PLATO: Clopidogrel-Gabe vor Randomisierung, auch im Rahmen der Akutversorgung bei AKS erlaubt; TRITON TIMI 38: Clopidogrel erst unmittelbar vor oder sogar nach PCI). Hervorzuheben ist ebenso die unterschiedliche Definition eines Myokardinfarktes in den Studien. In PLATO wird ein Herzinfarkt anhand der Kombination von klinischen und biochemischen Befunden diagnostiziert. In der TRITON TIMI 38-Studie kann die Diagnose Myokardinfarkt allein anhand der erhöhten biochemischen Werte gestellt werden. Die Ereignisraten der Myokardinfarkte unterscheiden sich somit. Die ERG und das NICE folgen der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers und halten einen indirekten Vergleich von Ticagrelor mit Prasugrel für unzulässig. Das IQWiG hingegen führt den indirekten Vergleich von Ticagrelor + ASS und Prasugrel + ASS für die Subgruppe Patienten



mit ST-Streckenhebung-Myokardinfarkt, welche eine perkutane Koronarintervention erhielten, durch. Es werden die aus den Ereignisraten der patientenrelevanten Endpunkte abgeleiteten Hazard Ratio von Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS gegen Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS zueinander ins Verhältnis gesetzt. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in den patientenrelevanten Endpunkten. Beide Argumentationslinien sind als solches nachvollziehbar. Es wäre wünschenswert, wenn bei HTAs eines Wirkstoffes zwischen den europäischen HTA-Agenturen Einigkeit besteht, ob ein indirekter Vergleich im konkreten Fall zulässig ist.

Im Rahmen der PLATO HECON-Substudie werden parallel zur PLATO-Studie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten sowie gesundheitsökonomische Daten erhoben. Die Abfrage der Lebensqualität erfolgte zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung nach dem Indexereignis, nach sechs Monaten und am Ende der Behandlung. In die HECON-Substudie werden die Patienten mit einem zwölfmonatigen Follow up eingeschlossen. Nur 6983 Patienten der insgesamt 10.686 Patienten der 12-Monats-Kohorte werden in der HECON-Substudie betrachtet (65,3%). Aufgrund des geringen Follow ups lehnt das IQWiG eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab. Die ERG kritisiert das geringe Follow up ebenfalls, führt die Betrachtung der Lebensqualitätseffekte jedoch durch. Es ergeben sich keine Unterschiede für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zwischen dem Arm Ticagrelor + ASS und dem Arm Clopidogrel + ASS der Studie.

Das deutsche IQWiG verlangt vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der frühen Nutzenbewertung eine Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV, die sogenannte Budget Impact Analyse. Eine Budget Impact Analyse geht beim NICE ausdrücklich nicht in die Bewertung ein, da über die Implementierung einer Therapie innerhalb des NHS aufgrund der Kosteneffektivität des Arzneimittels gegenüber der Vergleichstherapie unabhängig des Einflusses auf das Budget entschieden werden soll. Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch auch in Großbritannien eine Budget Impact Analyse einzureichen. Die Budget Impact Analyse des pharmazeutischen Unternehmers für die GKV lehnt das IQWiG aufgrund von Bedenken gegenüber den epidemiologischen Daten, sowie den unvollständig berechneten Jahrestherapiekosten ab. Das Institut führt beispielhaft eine Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten mit instabiler Angina pectoris oder NSTEMI-Patienten durch. Im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses werden sowohl jährliche Patientenzahlen als auch Jahrestherapiekosten für die einzelnen Indikationen aufgeführt. Obwohl die Jahrestherapiekosten von Arzneimitteln allein primär nicht im Fokus des NICE stehen, lassen sich diese aus den Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers entnehmen. Die Jahrestherapiekosten für die ASS-Monotherapie und für ASS + Clopidogrel sind gering, da diese Arzneimittel generisch verfügbar sind. Die Jahrestherapiekosten der patentgeschützten Arzneimittel Ticagrelor und Prasugrel sind deutlich höher. Das vor der Frühen Nutzenbewertung zugelassene Prasugrel + ASS ist in Deutschland teurer als in Großbritannien,

auch nach einer Adjustierung des unterschiedlichen Preisniveaus über die Kaufkraftparitäten. Ticagrelor, das erste im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V bewertete Arzneimittel hingegen ist in Deutschland deutlich preiswerter als in Großbritannien. Die Jahrestherapiekosten sind in Tabelle 7.3 dargestellt.

*Tabelle 7.3: Ticagrelor- Vergleich Jahrestherapiekosten Großbritannien und Deutschland zum Zeitpunkt der HTAs*

<b>Therapie</b>	<b>Jahrestherapie- kosten Großbritannien in €</b>	<b>Jahrestherapie- kosten Großbritannien in € kaufkraftbereingt</b>	<b>Jahrestherapie- kosten Deutschland in €</b>
<b>ASS-Monotherapie</b>	13€	11€	11€
<b>Clopidogrel (28 Tage) + ASS</b>	17€	15€	25€
<b>Clopidogrel (1 Jahr) + ASS</b>	66€	59€	139€
<b>Ticagrelor + ASS (incl. 5x Nierenfunktionsprüfung)</b>	1716€	1546€	1092€
<b>Prasugrel + ASS</b>	751€	677€	942€

Die in den HTAs angegebenen epidemiologischen Daten zur Inzidenz des akuten Koronarsyndroms unterscheiden sich stark. Das IQWiG lehnt die eingereichten Daten des pharmazeutischen Unternehmers zur Epidemiologie ab. In den „Tragenden Gründen zum Beschluss“ des Gemeinsamen Bundesausschusses werden jährliche Patientenzahlen basierend auf den Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes und des pharmazeutischen Unternehmers angegeben. Der GBA nimmt für das Jahr 2009 275.000 Patienten mit akuten Koronarsyndrom bei den gesetzlich Krankenversicherten an. Im Jahr 2009 waren 70,0 Millionen Deutsche gesetzlich krankenversichert (221). Dies ergibt eine Inzidenz von 3,93 Fällen je 1000 Versicherte. Der pharmazeutische Unternehmer geht in den britischen Unterlagen von 144.000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom in England und Wales im Jahr 2009 aus. Bei einer Bevölkerungszahl von 54,8 Millionen Engländern und Walisern (222) entspricht dies einer Inzidenz von 2,63 Fällen je 1000 Einwohnern. Der deutliche Unterschied zwischen den Inzidenzen für das akute Koronarsyndrom innerhalb Europas erscheint nicht plausibel. Eventuell spielen hier differierende Vergütungsregelungen für die Aufnahmediagnosen in den Krankenhäusern eine Rolle. Es wäre zu prüfen, ob AKS-Patienten in Großbritannien eventuell eine andere Hauptdiagnose bei stationärer Aufnahme zugeordnet bekommen.

Die Bewertungen von IQWiG und NICE erscheinen in sich jeweils schlüssig und plausibel. Die Unterschiede in den Bewertungen ergeben sich vor allem durch die Wahl unterschiedlicher Komparatoren in den Vergleichstherapien. Entscheidend hierfür ist der Zulassungsstatus von Clopidogrel. Dieser unterscheidet sich in Deutschland und Großbritannien nicht. Für die Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V muss die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet zugelassen sein. Dies erscheint aus haftungsrechtlicher Sicht eine nachvollziehbare Prämisse. Das NICE hingegen lässt auch Komparatoren ohne Zulassung im

Anwendungsgebiet zu, solange sie im NHS für diese Indikation zum Einsatz kommen. Dieses Vorgehen erscheint nicht plausibel, da von der britischen Zulassungsbehörde Forderungen existieren, sofern vorhanden, zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet einzusetzen. Auch hier spielen haftungsrechtliche Hintergründe eine Rolle. In der vorliegenden Bewertung sind für alle Indikationen zugelassene Alternativen vorhanden.

Patienten mit instabiler Angina pectoris und Patienten mit Nicht-ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt sollten sowohl in Deutschland als auch im Zuständigkeitsbereich des britischen NHS Zugang zu Ticagrelor erhalten.

### 7.3 Fingolimod

Der Zulassungsstatus von Fingolimod ist in Deutschland und Großbritannien identisch. Gilenya® war bei Inverkehrbringen und bei der Bewertung durch das IQWiG und das NICE als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit Betainterferon. Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus mindestens einer Betainterferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren.
- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Die in der Zulassung definierten Patientengruppen sind nicht eindeutig voneinander abgrenzbar und überschneiden sich zum Teil. Es handelt sich außerdem um keine etablierte Klassifizierung innerhalb der Bewertung der Multiplen Sklerose.

Die in der Zulassung benannte erste Patientengruppe wurde durch IQWiG und NICE unterschiedlich operationalisiert. In Deutschland wird die erste Patientengruppe abgebildet über eine Patientenpopulation, die entweder einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit

Betainterferon erhalten hat (IQWiG Subpopulation A) oder nicht (Subpopulation B). Die Schubrate spielt bei der Operationalisierung des IQWiG keine Rolle. Demgegenüber unterteilt NICE die erste Patientengruppe (Zulassungstext siehe oben) in eine Subpopulation mit mindestens einem Schub (Subpopulation B1) und in eine Subpopulation mit einer unveränderten oder vermehrten Schubrate (Subpopulation B2). Die vollständige und angemessene Behandlung mit Betainterferonen wird nicht betrachtet (keine Subpopulation A).

Die Patienten, die in die Zulassungsstudien FREEDOMS und TRANSFORMS eingeschlossen worden waren, entsprechen nicht dem Patientenkollektiv, welches zulassungsgerecht mit Fingolimod behandelt werden kann. In den Studien waren auch Patienten mit niedrigerer Krankheitslast und niedriger Krankheitsaktivität eingeschlossen. Ebenso wurden therapienaive Multiple Sklerose Patienten in die Studien eingeschlossen. Die Studien FREEDOMS und TRANSFORMS bilden die Zulassungspopulation von Fingolimod unzureichend ab.

Dem pharmazeutischen Unternehmer gelang es nicht Daten aus der TRANSFORMS-Studie zu extrahieren, die für die erste Patientengruppe in der Operationalisierung des IQWiG Verwendung hätten finden können. Eine Bewertung der ersten Patientengruppe erfolgt daher nicht und ein Zusatznutzen kann nicht festgestellt werden. Das IQWiG hatte als zweckmäßige Vergleichstherapien in der ersten Patientengruppe Betainterferon beziehungsweise Glatirameracetat definiert. Damit wurde die Placebo-kontrollierte FREEDOMS-Studie nicht in die Bewertung einbezogen. Für eine Bewertung von Fingolimod gegenüber Glatirameracetat liegt kein direkter Vergleich vor. Sowohl IQWiG als auch NICE lehnen aufgrund der heterogenen Studienstruktur indirekte Vergleiche über Mixed Treatment Comparisons zwischen Fingolimod und Glatirameracetat ab.

Aufgrund der oben dargestellten anders gearteten Auslegung der ersten Patientengruppe der Zulassung durch NICE standen dem britischen Institut Daten zur klinischen Wirksamkeit in der ersten Patientengruppe zur Verfügung. NICE betrachtete die Evidenz sowohl aus der Betainterferon-kontrollierten TRANSFORMS-Studie als auch aus der Placebo-kontrollierten FREEDOMS-Studie, da Best Supportive Care ebenfalls als möglicher Komparator definiert war. Die erste Patientengruppe stellt die zahlenmäßig größere Gruppe der Zulassung dar. NICE bezieht sich in seiner Bewertung von Fingolimod auf die von ihm operationalisierte Subpopulation B2. In die Bewertung werden somit die Studienergebnisse von 191 Patienten für Fingolimod und 183 Patienten mit Betainterferon (TRANSFORMS) sowie 90 Patienten mit Fingolimod und 79 Patienten mit Placebo (FREEDOMS) einbezogen. Die jährliche Schubrate in den Studien ist für Fingolimod hoch signifikant niedriger gegenüber der jeweiligen Vergleichstherapie.

Aufgrund von niedrigen Patientenzahlen in der zweiten Patientengruppe der Zulassung erfolgt die Bewertung durch NICE nur für die von ihm operationalisierte Patientengruppe B2. Gegenteilig ist das Vorgehen des IQWiG. Fingolimod wird für Patienten mit rasch

fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (zweite Patientengruppe der Zulassung) bewertet, obwohl nur eine sehr geringe Anzahl der Patienten der TRANSFORMS-Studie die entsprechenden Kriterien erfüllen. Das IQWiG nimmt die Bewertung von Fingolimod anhand von klinischen Daten von 27 mit Fingolimod und 30 mit Betainterferon behandelten Patienten vor. Es sind keine signifikanten Unterschiede in den betrachteten klinischen Endpunkten, außer bei dem Auftreten von grippeähnlichen Symptomen, erreicht worden. Die Bewertung von Fingolimod durch das IQWiG basiert aufgrund der geringen Fallzahlen auf einer sehr unsicheren Datenlage. Es ist nicht nachvollziehbar, wieso eine Bewertung anhand eines solch kleinen Patientenkollektivs zulässig sein kann. Jegliche Aussage ausgehend von solch niedrigen Fallzahlen muss mit großer Unsicherheit behaftet sein und schadet der Glaubhaftigkeit des gesamten Verfahrens.

Obwohl das NICE seine Bewertung anhand der klinischen Wirksamkeit an einem größeren Patientenkollektiv vornimmt, umgibt die Bewertung große Unsicherheit. Das bis dato verwendete Markov-Modell für die schubförmig-remittierende Multiple Sklerose scheint die Krankheitsverläufe der Multiplen Sklerose unzureichend zu modellieren und ist hochgradig abhängig von der bei Behandlungsbeginn angenommenen Krankheitslast. In dem Modell wird auf gesundheitsbezogene Lebensqualitätsdaten zurückgegriffen, die sich nicht mit den in den Zulassungsstudien FREEDOMS und TRANSFORMS erhobenen in Einklang bringen lassen. Das NICE selbst hat das vom pharmazeutischen Unternehmer für die gesundheitsökonomischen Bewertungen von Fingolimod verwandte Modell für die Bewertung von anderen Medikamenten zur Behandlung der Multiplen Sklerose angewandt. Insoweit ist die Anwendung dieses Markov-Modells durch den pharmazeutischen Unternehmer nachvollziehbar, obwohl es von der Evidence Review Group aufgezeigte grundlegende Schwächen hat. Es kommt in Großbritannien hinzu, dass das NICE im Jahr 2002 ein Votum gegen den Einsatz von Betainterferonen und Glatirameracetat innerhalb des National Health Service (NHS) zur Behandlung der Multiplen Sklerose ausgesprochen hat, da der Einsatz nicht kosteneffizient sei. Daraufhin wurde ein Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme aufgelegt. Mit diesem haben pharmazeutische Unternehmer und das britische Gesundheitsministerium doch Zugang zu Betainterferonen und Glatirameracetat innerhalb des NHS gewährt, auf einem Preisniveau, das mit £36.000/ QALY über der normalerweise als akzeptabel erachteten inkrementellen Kosteneffektivitätsschwelle (ICER) für einen Einsatz innerhalb des staatlichen Gesundheitssystems in Großbritannien liegt (137). Aufgrund der unsicheren Datenlage und dem bereits bestehenden Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme wird Fingolimod für den Einsatz innerhalb des NHS für Erwachsene mit schubförmig-remittierender Multiplen Sklerose mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben trotz Behandlung mit Betainterferon freigegeben. Der pharmazeutische Unternehmer gewährt einen vertraulichen, aber sicher deutlichen Rabatt auf das Arzneimittel, da der ursprüngliche ICER von £55.634/ QALY auf £10.839/ QALY fällt. Das STA des NICE

zur Bewertung von Fingolimod ist in seinen zugrundeliegenden Entscheidungen nicht durchgehend transparent.

Die Neuentwicklung eines Modells, welches den Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose besser abbildet, wird von NICE gefordert. Das Modell ist entwickelt und 2013 publiziert worden. Dieses Modell steht für zukünftige Bewertungen von Arzneimitteln zur Behandlung der Multiplen Sklerose zur Verfügung (138). Das Modell ist, obwohl zum Zeitpunkt der Bewertung publiziert, ohne Begründung nicht zur Bewertung von Alemtuzumab zur Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose im Mai 2014 herangezogen worden (223). Die Gründe für die Nichtverwendung des neuen Modelles sind dem Autor nicht bekannt.

## 7.4 Cabazitaxel

Die Zulassungsstudie für Cabazitaxel TROPIC ist als offene, kontrolliert randomisierte Studie konzipiert worden. Die Wahl eines offenen Studiendesigns überrascht. Der pharmazeutische Unternehmer begründet dies mit der Unmöglichkeit der Verblindung der verschiedenen Behandlungsarme, da sich die unerwünschten Arzneimittelwirkungsraten in den Behandlungsarmen drastisch voneinander unterscheiden. Diese Begründung ist insoweit nicht nachvollziehbar, da Studien auch mit Zytostatika üblicherweise verblindet durchgeführt werden, selbst wenn sich die unerwünschten Arzneimittelwirkungsraten vor allem gegenüber Placebo unterscheiden. Für die Erhebung von verzerrungsanfälligen Parametern beispielsweise den Schmerz ist eine Verblindung nötig, unabhängig davon ob das medizinische Personal Vermutungen über die Gruppenzugehörigkeit aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen hat. Ebenso ist nicht nachvollziehbar, wieso eine Studie mit einem Zytostatikum zur Behandlung eines Tumors im fortgeschrittenen Stadium ohne die Erhebung von Daten zur Lebensqualität durchgeführt wurde.

In der TROPIC-Studie werden in der Kontrollgruppe Best Supportive Care alle Patienten mit dem Zytostatikum Mitoxantron behandelt. Es ist fraglich, ob dies noch dem patientenindividuellen, symptomgesteuerten und lebensqualitätsfördernden Behandlungskonzept der Best Supportive Care entspricht. Durch die generelle Gabe eines Zytostatikums treten in dem Patientenkollektiv höhere unerwünschte Arzneimittelwirkungsraten auf, als dies bei einem ausschließlich auf Best Supportive Care basierendem Behandlungskonzept der Fall wäre. Durch die höheren unerwünschten Arzneimittelwirkungsraten in der Kontrollgruppe ergibt der Vergleich mit den unerwünschten Arzneimittelwirkungsraten des Behandlungsarms mit Cabazitaxel ein insgesamt zu positives Bild für das Schadenspotential von Cabazitaxel. Es kommt zu einer systematischen Besserstellung Cabazitaxels im HTA-Prozess.

Der GBA bewertet den Zusatznutzen von Cabazitaxel innerhalb verschiedener Patientensubpopulation entweder gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care oder einer Docetaxel-Retherapie. Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat erst nach der Bewertung von Cabazitaxel durch das IQWiG die zweckmäßige Vergleichstherapie der Patienten, die während der Therapie mit Docetaxel einen Progress ihres hormonrefraktären, metastasierenden Prostatakarzinoms erleiden, geändert. Ursprünglich war die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientengruppe, trotz Progress unter Docetaxel, Docetaxel. Erst am 20.03.2012 und somit neun Tage vor dem Beschluss des GBA über den Zusatznutzen von Cabazitaxel wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care statt Docetaxel für das Patientenkollektiv festgelegt (146, S.26f). Es ist anzunehmen, dass Best Supportive Care für Patienten, die während einer Docetaxel-Therapie einen Tumorprogress erleiden die geeignetere Wahl des Komparators gegenüber einer Retherapie mit Docetaxel darstellt. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für dieses Patientenkollektiv scheint die Bewertung von Cabazitaxel in seiner Gesamtheit nicht wesentlich beeinflusst zu haben. Da für die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel keine Daten durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt werden konnten, ist insgesamt von einer verbesserten Ausgangslage für den pharmazeutischen Unternehmer auszugehen. Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt einen fundamentalen Eingriff in den Bewertungsprozess dar, da das gesamte weitere Vorgehen sich an der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausrichtet. Inwieweit eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie verfahrensrechtlich legitim ist, wird sicher bei Entscheidungen, die zuungunsten des pharmazeutischen Unternehmers ausfallen, juristisch zu klären sein. Es ist jedoch davon auszugehen, dass solches Vorgehen richterlich keinen Bestand hat.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel kommt nur bei Patienten in Betracht, die für eine Retherapie mit Docetaxel geeignet sind. Dafür ist eine Docetaxel-Resistenz des Patienten auszuschließen. Es existiert keine Einigkeit über die Definition der Docetaxel-Resistenz, da der minimale Schwellenwert des zeitlichen Abstands zwischen dem Abschluss der Docetaxel-Behandlung und eines Tumorprogress des hormonrefraktären, metastasierenden Prostatakarzinoms unbekannt ist. Durch die ungeklärte Definition der Docetaxel-Resistenz bleibt letztendlich auch die Patientenpopulation, für die eine Docetaxel-Retherapie noch infrage kommt, unklar. Eine Nutzenbewertung eines Arzneimittels für eine nicht genau definierte Patientenpopulation erscheint verfahrensrechtlich bedenklich. Allein durch den Interpretationsspielraum bei der Patientenpopulation können sich ergebnisrelevante Unterschiede in der Bewertung ergeben.

Das IQWiG entscheidet sich in der Patientenpopulation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care für eine weitere Differenzierung in zwei Subpopulationen getrennt nach Alter. Diese Unterscheidung wird durch einen positiven

Interaktionstest für das Merkmal Alter begründet. Für den Interaktionstest ist als Schwellenwert für das obere Konfidenzintervall  $\alpha \leq 0,2$  festgelegt worden. Weder in der Dossierbewertung noch in den Allgemeinen Methoden des IQWiG findet sich eine Begründung für die Festlegung dieses Schwellenwertes. Das Bilden von post-hoc-Subgruppen durch pharmazeutische Unternehmer wird immer wieder bei Studienauswertungen kritisiert und abgelehnt. Inwieweit das Bilden von post-hoc-Subgruppen durch HTA-Agenturen mit nicht begründeten Schwellenwerten dementsprechend legitimiert ist, wird verfahrensrechtlich zu klären sein. Es erscheint jedoch fraglich, da durch post-hoc Subgruppenbildung, egal von wem durchgeführt, die Aussagekraft einer nicht mehr ausreichend gepowerten Studie schwindet. Der GBA schließt sich der weiteren Subgruppenbildung des IQWiG in der Patientengruppe mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care nicht an.

Bei der Bewertung von Cabazitaxel stehen in der Patientenpopulation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care Anhaltspunkt oder Hinweis auf Zusatznutzen Hinweisen auf erhebliches oder beträchtliches Schadenspotential gegenüber. Weder in der Dossierbewertung des IQWiG für Cabazitaxel, noch in der Dokumentation des GBA zum Nutzenbewertungsverfahren von Cabazitaxel, noch in den Allgemeinen Methoden des IQWiG wird ein formales Vorgehen konkretisiert, wie im Falle einer nötigen Nutzen- und Schadensabwägung vorzugehen ist. Der Abwertung des Zusatznutzen von Cabazitaxel in der Patientenpopulation Best Supportive Care von erheblich zu beträchtlich durch das IQWiG und der Abwertung des Zusatznutzen von Cabazitaxels durch den GBA von erheblich zu gering, haftet damit etwas Willkürliches an. In diesem Zusammenhang ist wichtig, dass vom GBA am selben Tag (29.03.2012) über den Zusatznutzen von Abirateronacetat, zugelassen für das gleiche Indikationsgebiet, beschlossen wurde. Abirateronacetat hat im Vergleich zu Cabazitaxel ein günstigeres Profil bezüglich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen und erhielt die Bewertung Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen für die Behandlung des hormonrefraktären, metastasierenden Prostatakarzinoms im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (150). Es scheint, als hätte eine Abwertung von Cabazitaxel über zwei Stufen auf den Hinweis auf geringen Zusatznutzen stattfinden müssen, um eine Unterscheidung gegenüber Abirateronacetat zu gewährleisten. Es stellt sich die Frage, wie diese Differenzierung bei einer zeitlich nicht parallelen Bewertung von Wirkstoffen für das identische Anwendungsgebiet erfolgen soll.

Cabazitaxel wird für die Therapie des hormonrefraktären, metastasierenden Prostatakarzioms eingesetzt. In der TROPIC-Studie wurden die Patienten mit maximal zehn Zyklen Cabazitaxel über 30 Wochen behandelt. Nur 27,8% der Patienten der Cabazitaxelgruppe erhielten überhaupt zehn Behandlungszyklen. Der GBA berechnet die Therapiekosten grundsätzlich als Jahrestherapiekosten solange in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer vorgegeben ist. Dies ist ein einfaches Vorgehen, welches jedoch die Therapiekosten vor allem im Bereich der Behandlung von fortgeschrittenen Tumorerkrankungen nicht repräsentativ



darstellt, sondern die Therapiekosten überschätzt. Auf der anderen Seite sind in die Jahrestherapiekosten für Cabazitaxel keine Kosten für die intravenöse Applikation von Cabazitaxel, für weitere Untersuchungen oder Krankenhausaufenthalte, die beispielsweise durch febrile Neutropenien nach Cabazitaxel-Gabe nötig werden, eingegangen. Die berechneten Jahrestherapiekosten stellen somit in keiner Weise die tatsächlichen Kosten der Cabazitaxel-Therapie zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung dar.

Cabazitaxel ist nach einer Negativ-Empfehlung durch NICE für Patienten des NHS innerhalb von England und Wales im Regelfall nicht zugänglich. Ausschlaggebend für die Negativempfehlung ist die hohe angenommene inkrementelle Kosteneffektivitätsschwelle (ICER) von £87.500/ QALY. Das STA des NICE für Cabazitaxel kann aufgrund der Vertraulichkeit der Daten nicht nachvollzogen werden. Die Daten zur klinischen Effektivität, die in die gesundheitsökonomischen Modellierungen einfließen, sind wissenschaftlich vertraulich. Ebenso sind die Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die im Rahmen eines Early Access Programms an wenigen Patienten erhoben wurden, wissenschaftlich vertraulich. Damit sind wesentliche Elemente des Bewertungsprozesses durch das NICE nicht öffentlich zugänglich und eine Transparenz des Bewertungsverfahrens für Cabazitaxel ist nicht gegeben.

## 7.5 Eribulin

Der Gemeinsame Bundesausschuss unterteilt die betrachtete Patientenpopulation für Eribulin in zwei Subgruppen. Für die erste, für die eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses nicht mehr infrage kommt, legt er Capecitabin oder Vinorelbin als zweckmäßige Vergleichstherapien fest. Bei Patienten, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, sind diese als zweckmäßige Vergleichstherapien definiert. Der GBA lehnt nichtmedikamentöse Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapien ab. Auch das NICE definiert in seinem Final Scope keine nichtmedikamentösen Verfahren als Komparatoren. NICE legt als Komparatoren Capecitabin, Vinorelbin und Gemcitabin fest. Die Taxane und Anthrazykline sind nicht als Komparatoren definiert. Eribulin war zum Zeitpunkt der Bewertung nach §35a SGB V und durch das NICE als Drittlinientherapie für lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs zugelassen. Es kann angenommen werden, dass Taxane und Anthrazykline bereits zur Therapie des Brustkrebses eingesetzt worden sind. Gemcitabin ist von NICE als Komparator definiert. Analog zu Deutschland besitzt Gemcitabin auch in Großbritannien keine Zulassung in der Monotherapie für den lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs. Es handelt sich um einen off-label use, mit den bereits diskutierten Konsequenzen.

In der für beide Bewertungsverfahren herangezogenen Zulassungsstudie EMBRACE wird Eribulin gegenüber Therapie nach Wahl des Arztes (Treatment of Physicians Choice- TPC) verglichen. Dies schließt diverse Zytostatika und auch nichtmedikamentöse Verfahren ein. Obwohl von den ursprünglich definierten Komparatoren abweichend, akzeptiert das NICE die Zulassungsstudie EMBRACE für seine Betrachtungen. Das IQWiG hingegen bezieht seine Bewertung auf eine Teilpopulation der EMBRACE-Studie. Die Patienten, die nicht mit den definierten Komparatoren behandelt wurden oder für eine solche Behandlung vorgesehen waren, werden aus der Betrachtung ausgeschlossen. Das IQWiG führt die Frühe Nutzenbewertung anhand von klinischen Daten von 516 der 762 in der EMBRACE-Studie eingeschlossenen Patienten unterteilt in zwei Subgruppen durch (68%). Die behandelnden Ärzte hatten bei der Wahl der potentiellen oder tatsächlichen Therapie keine weiteren definierten Ein- oder Ausschlusskriterien zu beachten. Inwieweit damit die nicht mit Taxanen und Anthrazyklinen behandelten Patienten der EMBRACE-Studie für so eine Therapie auch nicht mehr infrage gekommen sind, ist unbekannt. Diese Patienten zieht das IQWiG aber zur Betrachtung der Subpopulation, für die eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen nicht mehr infrage kommt, heran. Inwieweit dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse führt ist unbekannt.

In Großbritannien bezieht sich der pharmazeutische Unternehmer in seinen Unterlagen zunächst auf die Patienten aus Europa, Nordamerika und Australien. Diese stellen 488 von insgesamt 762 Patienten. Das NICE lehnt die Betrachtung dieser Subgruppe ab. Ursache hierfür ist die nicht begründete Subgruppenbildung anhand der Studienregion durch den pharmazeutischen Unternehmer. Die Subgruppenbildung schwächt nach NICE die Aussagekraft der Studie. Die Größe dieser Subgruppe unterscheidet sich nur unwesentlich von den Patientenzahlen, die das IQWiG weiter unterteilt in zwei Subpopulationen betrachtet.

Das IQWiG stellt in der Patientensubpopulation des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses, die für eine erneute Therapie mit Taxan oder Anthrazyklin nicht infrage kommen, keinen Zusatznutzen fest. Auch für die Subpopulation, die für eine erneute Therapie mit Taxan oder Anthrazyklin noch infrage kommen, wird kein Zusatznutzen festgestellt.

Aufgrund des Profils der unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Eribulin stellt der GBA einen geringeren Nutzen Eribulins gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien Taxane oder Anthrazykline fest. Nach § 7 Abs. 2 AMNutzenV darf die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen. Ohne die Zuerkennung eines Zusatznutzens in der zweiten Subpopulation würde dies jedoch geschehen. Daraus ergibt sich nach § 7 Abs. 2 AMNutzenV zwingend, dass in der weiteren betrachteten Subpopulation von Patienten, die für eine weitere Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen nicht mehr infrage kommen, ein Zusatznutzen festgestellt werden muss. Daher hat der GBA in der weiteren betrachteten Subpopulation einen

Zusatznutzen festgestellt. Es scheint wünschenswert, dass die Zulassungsverfahren und nachgeordnete Bewertungsprozesse beispielsweise im Rahmen von HTAs sich in ihren Bewertungsprämissen annähern. Erste Versuche werden durch die Etablierung des Instrumentes „Parallel Scientific Advice“ unternommen (224). Dies soll den pharmazeutischen Unternehmen durch Beratungen vor Konzipierung von Phase III-Studien die Schwerpunktsetzung der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency sowie nationaler HTA-Agenturen aufzeigen. Auch die HTA-Agenturen selbst bieten mit SEED (Shaping European Early Dialogue in Health Technologies) ein Instrument des frühen Austausches an, welches sich noch in der Pilotierungsphase befindet (225). Durch diese Beratung und nachfolgende an die Erfordernisse der einzelnen Institutionen angepasste Studienplanung soll sich die Planungssicherheit für den pharmazeutischen Unternehmer erhöhen.

## 7.6 Retigabin

Retigabin wurde von Seiten der European Medicines Agency (EMA) basierend auf Zulassungsstudien, die gegenüber Placebo durchgeführt wurden, zugelassen. Im Anwendungsgebiet sind in der Vergangenheit diverse neue Wirkstoffe für die Therapie der Epilepsie zum Einsatz gekommen. Eine Untersuchung der Antiepileptika jeweils gegenüber Placebo kann die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse untereinander erhöhen. Die Vielzahl von Antiepileptika spiegelt sich in elf von NICE als Komparatoren definierten Wirkstoffen im Final Scope des Bewertungsverfahrens wider. Diese Wirkstoffe sind ebenfalls in Deutschland als Add-on Therapie zur Behandlung der Epilepsie zugelassen. Zum Zeitpunkt der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V für Retigabin war die Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung in der Fassung vom 01.01.2011 in Kraft. Dort wurde in §6 bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefordert, dass bei mehreren möglichen Alternativen die wirtschaftlichste zu wählen ist. Die Intention des Gesetzgebers, die Wahl des Komparators auf den wirtschaftlichsten zu lenken, ist verständlich. Allerdings muss in diesem Rahmen der wirtschaftlichste Komparator der effizienteste Komparator sein. Der Komparator mit dem besten Preis-Nutzen-Verhältnis sollte als wirtschaftlichste Alternative zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt werden, und nicht der preiswerteste. Wie eine solche Auswahl ohne eine Kosten-Nutzen-Bewertung durchführbar ist, erschließt sich dem Autor nicht. Andererseits werden durch die Einschränkung auf den wirtschaftlichsten, die zur Auswahl stehenden möglichen Komparatoren stark eingeschränkt und die zur Verfügung stehende Datenlage verringert sich. Der GBA hat für die Frühe Nutzenbewertung Lamotrigin oder Topiramate als Komparatoren festgelegt und begründet dies mit den bestehenden Festbetragsregelungen für diese Wirkstoffe. Der pharmazeutische Unternehmer reicht in seinem deutschen Dossier Daten zum Vergleich Retigabin gegenüber Lacosamid ein. Aufgrund

der Wahl des Komparators werden diese Daten nicht akzeptiert und damit nicht weiter betrachtet. Ein Zusatznutzen von Retigabin wird vom GBA nicht festgestellt. Mittlerweile ist die Forderung nach der Wahl der wirtschaftlichsten Alternative in §6 AMNutzenV nicht mehr enthalten. In einem erneuten Bewertungsverfahren, für das der pharmazeutische Unternehmer kein Dossier eingereicht hat, waren Tiagabin, Valproinsäure, Vigabatrin oder Therapie nach Wahl des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapien durch den GBA definiert worden (189). Das Festlegen der zulässigen Komparatoren ist für den pharmazeutischen Unternehmer von großer Relevanz. Es entscheidet grundlegend über die Konzeption von klinischen Studien.

Das NICE definiert in seinem Scope elf Wirkstoffe als mögliche Komparatoren für Retigabin. Der pharmazeutische Unternehmer führt in dem britischen Dossier indirekte Vergleiche mit fünf Wirkstoffen über Netzwerkanalysen über den gemeinsamen Komparator Placebo durch. Er bezieht dafür 17 Studien ein. Die Vielzahl der Komparatoren und Studien führen zu einer schwierig zu interpretierenden Datenlage. Das NICE sieht sich abschließend nur in der Lage, eine vergleichbare klinische Effektivität der einzelnen Wirkstoffe mit Ausnahme Pregabalin zu attestieren. Die generierten Daten zum Vergleich der klinischen Wirksamkeit fließen in die gesundheitsökonomische Betrachtung ein. Im Gegensatz zu den komplizierten Netzwerkanalysen für die klinische Wirksamkeit wird das dort verwendete Modell von der ERG als die Wirklichkeit zu stark vereinfachend kritisiert. Der Zeithorizont des Entscheidungsbaumes ist mit zwei Jahren zu kurz, um eine chronische Erkrankung zu modellieren. In dem Modell ist ein Therapiewechsel des Add-on-Antiepileptikums bei Nichtansprechen nicht vorgesehen. Stattdessen wird von einer Fortsetzung der Behandlung mit einer Carbamazepin-Monotherapie ausgegangen. Diese generiert in dem Modell keinen klinischen Nutzen, wohl aber Kosten.

In die gesundheitsökonomische Betrachtung fließen zwingend Nutzwerte als Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein. In RESTORE 1 und RESTORE 2 wird die Lebensqualität mittels indikationsspezifischen Fragebogen QOLIE 31P erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer selbst bezeichnet die erhobenen Nutzwerte als nicht aussagekräftig und ein Unterschied in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Placebo lässt sich nicht ableiten. Der pharmazeutische Unternehmer bezieht sich in der gesundheitsökonomischen Betrachtung nicht auf die von ihm erhobenen Nutzwerte der Studien und begründet dies mit der Nichtübertragbarkeit der Nutzwerte des QOLIE 31P auf die Nutzwerte von EQ-5D. Wieso eine parallele Erhebung der EQ-5D Nutzwerte innerhalb der Studien nicht stattgefunden hat, ist nicht nachzuvollziehen. In der gesundheitsökonomischen Betrachtung finden die Nutzwerte einer offenen sechsmonatigen Beobachtungsstudie von 125 Patienten, die mit Topiramat, Lamotrigin, Gabapentin, Clobazam oder Vigabatrin behandelt worden sind, Anwendung. Es erschließt sich dem Autor nicht, inwieweit die Verwendung von in einer offenen Beobachtungsstudie erhobener Nutzwerte mit anzunehmenden hohen Verzerrungspotential die Voraussetzungen für hohe Datenvalidität

erfüllt. Diese Bedenken werden verstärkt, da die in der Studie zur Ermittlung der Nutzwerte eingesetzten Antiepileptika nicht denen in der gesundheitsökonomischen Modellierung entsprechen.

Aufgrund der Komplexität der Betrachtung von Retigabin als Add-on Therapie für die sekundär generalisierte Epilepsie empfiehlt das NICE den Einsatz von Retigabin als Option, wenn eine Add-on Behandlung mit acht anderen Antiepileptika zuvor nicht erfolgreich war oder nicht vertragen wurde. Ausgehend von dieser Empfehlung ist es nicht zu erwarten, dass viele Patienten mit Retigabin behandelt werden.

Im Juni 2013, nach Abschluss der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Single Technology Appraisals durch das NICE veröffentlichte der pharmazeutische Unternehmer einen Rote-Hand-Brief. Ursache hierfür war das sehr häufige Auftreten der unerwünschten Arzneimittelwirkung Pigmentveränderungen im Augengewebe. Seither ist Retigabin nur noch für Patienten zugelassen, bei denen andere Kombinationstherapien von Antiepileptika nicht wirkten oder nicht vertragen wurden. Es ist somit ein Therapeutikum der letzten Wahl. Die Veröffentlichung des Rote-Hand-Briefes im Verlauf zeigt, dass die Health Technology Assessments zum Zeitpunkt der Zulassung auf einer unvollständigen Datengrundlage beruhen. Es wird immer wieder Erkenntnisse geben, die sich erst durch den Einsatz im klinischen Alltag erschließen. Die Unsicherheit zum Zeitpunkt der Zulassung sollte jedoch durch gut geplante und durchgeführte klinische Studien mit einer transparenten, öffentlich zugänglichen Berichtsstruktur minimiert werden. Auch hierfür kann eine zeitige Abstimmung der Zulassungsbehörden, der HTA-Agenturen und der pharmazeutische Unternehmer zu einer sinnvollen Studienkonzeption beitragen. Im klinischen Alltag müssen die Meldeverfahren für unerwünschten Arzneimittelwirkungen noch stärker in der Praxis Anwendung finden, sodass Risikominimierungsstrategien zeitig implementiert werden können.

## 7.7 Verordnungsdatenanalyse

Die im Rahmen der Verordnungsdatenanalyse verwandten Daten der Arzneimittelabrechnungen von sächsischen Versicherten der AOK Plus werden von der Krankenkasse selbst für Auswertungen herangezogen. Vor der Datenfreigabe finden innerhalb der AOK Plus Plausibilitätsprüfungen der Daten statt. Die von der AOK Plus zur Verfügung gestellten Daten werden als valide eingeschätzt. In den Allgemeinen Ortskrankenkassen waren 2011 über die Hälfte der gesetzlich krankenversicherten Sachsen versichert (226). Einzelne Kassen der Gesetzlichen Krankenversicherung können historisch bedingt abweichende Versichertenstrukturen aufweisen (227, S. 36f). Im Rahmen dieser Arbeit wird angenommen, dass diese Effekte bei der AOK Plus mit einem Versichertenanteil von circa 50% der gesamten in Sachsen gesetzlich krankenversicherten Personen weniger zum Tragen kommen. Die von der

Welsh Analytical Prescribing Support Unit zur Verfügung gestellten Daten werden ebenso vor ihrer Freigabe auf Plausibilität geprüft und für diverse institutseigene Analysen genutzt. Auch hier kann von einer hohen Datenqualität der Verordnungsdaten ausgegangen werden.

Schwierigkeiten bereiten Arzneimittel, die einer Zubereitung in Apotheken bedürfen, bevor sie dem Patienten appliziert werden. Dies trifft vor allem auf intravenöse Zubereitungen zur Behandlung von Tumorleiden zu. Diese werden in Deutschland über verschiedene Sonderpharmazentralnummern bei den Krankenkassen abgerechnet. Die Datenbank der AOK Plus erlaubt bei zubereiteten Arzneimitteln keine Aussagen über Verordnungsmengen. Daher stehen von der AOK Plus keine auswertbaren ambulanten Daten für die Wirkstoffe Cabazitaxel, Eribulin und Ipilimumab zur Verfügung. Für diese Wirkstoffe können in Deutschland für den stationären Bereich gesonderte Vergütungen als Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUBs) vereinbart sein. Inwieweit eine Abrechnung durch die Krankenhäuser nach Verabreichung dieser Wirkstoffe stattgefunden hat, kann nicht eingeschätzt werden. Nach den zur Verfügung stehenden Daten hat kein AOK Plus versicherter Sachse Eribulin stationär erhalten und auch die Gabe von Cabazitaxel und Ipilimumab im stationären Bereich bewegt sich auf sehr niedrigem Niveau. In Wales wurden diese Wirkstoffe nicht ambulant verordnet. Ein stationärer Einsatz hat bei allen drei Wirkstoffen stattgefunden. Bei Ipilimumab geht das NICE in seinem STA von einer Zielpopulation von 140 Patienten jährlich für England und Wales aus. Die verordneten DDDs lassen auf eine höhere behandelte Patientenzahl allein in Wales schließen. Inwieweit es sich hierbei um die Behandlung von bereits existierenden Patienten mit fortgeschrittenen Melanom handelt, kann nicht beurteilt werden. Sowohl Cabazitaxel als auch Eribulin wurden vom NICE nicht für einen Einsatz im Rahmen des NHS empfohlen. In England existiert der Cancer Drug Fund. Dort können Onkologen den Einsatz von nicht für das NHS freigegebenen Zytostatika für individuelle Patienten beantragen. Der Cancer Drug Fund hat in Wales keine Gültigkeit (228). In Wales können Patienten ein Individual Patient Funding Request bei ihrer zuständigen Gesundheitsbehörde einreichen oder müssen die Finanzierung des Zytostatikums selbst übernehmen. Es ist unklar, welche Finanzierungsform im Einzelnen bei den in Wales verordneten definierten Tagesdosen von Cabazitaxel und Eribulin zum Einsatz kam. Abirateronacetat und Vemurafenib werden ebenfalls für Tumorleiden eingesetzt. Aussagekräftige Verordnungsdaten stehen hier jedoch zur Verfügung, da die Wirkstoffe oral appliziert werden.

Abirateronacetat war zum Zeitpunkt der Erstzulassung für Männer mit metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-Therapie progredient waren, zugelassen. In Wales kommt es bereits vor der Zulassung zu einer Anwendung von Abirateronacetat. Dies ist durch an Studien teilnehmenden Zentren erklärbar. In Deutschland geht der GBA von einer Zielpopulation von 0,07-0,08 Patienten/ 1000 Versicherte aus. Dies ist wesentlich höher als die angenommene Zielpopulation von 0,03

Patienten/ 1000 Versicherte des NICE für diese Indikation. Dementsprechend unterscheiden sich die angenommenen theoretischen Verordnungen von 6,4- 7,3 DDD/ 1000 Versicherte in Deutschland zu 2,73 DDD/ 1000 Versicherte in England/ Wales. Abirateronacetat ist seit Dezember 2012 auch für Männer mit metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom zugelassen, die noch keine Chemotherapie erhalten haben. Dadurch vervielfacht sich die angenommen Zielpopulation in Deutschland auf 0,28- 0,49 Patienten/ 1000 Versicherte mit einem theoretischen Verordnungsvolumen von 25,5- 44,4 DDD/ 1000 Versicherte. Das NICE hat noch keine Empfehlung für das erweiterte Anwendungsgebiet gegeben, da die Details für ein Patient Access Scheme des pharmazeutischen Unternehmers noch geklärt werden (229). Die Zulassungserweiterung liegt zum jetzigen Zeitpunkt bereits mehr als 30 Monate zurück. Abirateronacetat ist in Wales bereits vor der NICE-Empfehlung von Juni 2012 verordnet worden und erreicht zum Zeitpunkt der NICE-Empfehlung Verordnungsdichten von 2,6 DDD/ 1000 Versicherte. Dies entspricht annähernd der theoretisch erwarteten Verordnungsdichte des NICE. Mittlerweile ist die Verordnungsdichte auf 3,3 DDD/ 1000 Versicherte angestiegen. Die Verordnungsdichte ist damit über der von NICE erwarteten Verordnungsdichte von 2,73 DDD/ 1000 Versicherte, bleibt im Jahresverlauf 2013 aber stabil. In Sachsen wird den AOK Plus Versicherten Abirateronacetat gleich nach Erteilung der Erstzulassung verordnet. Zum Zeitpunkt des GBA-Beschlusses im März 2012 liegt die Verordnungsdichte bei 3,2 DDD/ 1000 Versicherte. Die Verordnungsdichte nimmt nach Zulassungserweiterung im Dezember 2012 im Jahresverlauf 2013 stark zu und erreicht im vierten Quartal 2013 8,4 DDD/ 1000 Versicherte. Bei einer theoretisch angenommenen Verordnungsdichte von 25,5-44,4 DDD/ 1000 Versicherte ist von einem weiteren Anstieg der Verordnungsdichte auszugehen. Auch im AMNOG-Report 2015 (2), der auf Daten der gesetzlichen Krankenversicherung DAK Gesundheit beruht, wird Abirateronacetat erstmals im dritten Quartal 2011 verordnet und es findet sich ein Sprung im Verordnungsvolumen im ersten Quartal 2013. Die Entwicklung entspricht den Verläufen der sächsischen Versicherten der AOK Plus. Es kommt bei der DAK Gesundheit zu einer Plateaubildung der Verordnungszahlen von Abirateronacetat ab dem dritten Quartal 2013. Dies ist bei den Daten der AOK Plus nicht feststellbar. Der Arzneiverordnungsreport 2014 gibt eine Verdoppelung der Verordnungsvolumen von Abirateronacetat im Bundesgebiet von 2012 zu 2013 an (230). Das Verordnungsvolumen der AOK Plus erhöht sich um knapp 90% von 29.029 DDDs 2012 auf 54.984 DDDs in 2013. Abirateronacetat wird für sächsische Versicherte der AOK Plus zwei- bis dreimal häufiger als für walisische Patienten verordnet. Dennoch wird in Wales immer ein höherer Anteil der erwarteten Zielpopulation (außer im ersten Quartal 2012) als in Sachsen behandelt. Ursache hierfür ist die deutlich geringer angenommene Zielpopulation/ 1000 Versicherte in Wales. Die Entscheidung des NICE zum erweiterten Anwendungsgebiet von Abirateronacetat für Männer mit metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom, die noch keine Chemotherapie erhalten haben, steht noch aus. Ab dem vierten Quartal 2012, dem Zeitpunkt der Zulassungserweiterung übersteigt der Anteil der behandelten Zielpopulation in

Wales für das erste Anwendungsgebiet 100% und pegelt sich bei circa 120% ein. Es ist davon auszugehen, dass Abirateronacetat, da die Entscheidung des NICE auch 30 Monate nach Zulassungserweiterung noch aussteht, bereits für das im Dezember 2012 hinzugekommene neue Anwendungsgebiet in Wales zum Einsatz kommt. Vom GBA liegen für beide Anwendungsgebiete des Abirateronacetats Hinweise auf einen Zusatznutzen vor. Im zweiten Quartal 2013 werden über 100% der Zielpopulation des ersten Anwendungsgebietes behandelt. Dann erfolgt durch den GBA-Beschluss zum neuen Anwendungsgebiet auch eine Ausweitung der theoretischen Zielpopulation. Der Anteil der behandelten Zielpopulation fällt ab dem dritten Quartal 2013 auf unter 40% ab. Es ist davon auszugehen, dass im ersten und zweiten Quartal 2013 nach Zulassungserweiterung von Abirateronacetat bereits Patienten im neuen Anwendungsgebiet behandelt werden.

Bei Vemurafenib zur Behandlung von Melanomen geht der GBA von einer theoretischen Verordnungsdichte von 1,8 DDD/ 1000 Versicherte aus. Das NICE hingegen geht von einer Verordnungsdichte von 0,6 DDD/ 1000 Versicherte, also einem Drittel der deutschen Annahmen aus. Vemurafenib wird bei sächsischen AOK Plus Versicherten gleich nach der Erstzulassung erstmals im ersten Quartal 2012 verordnet. Der vermehrte Marktzugang findet im zweiten Quartal 2012 statt. Zum Zeitpunkt des GBA-Beschlusses im September 2012 liegt die Verordnungsdichte bei 0,4 DDD/ 1000 Versicherte, erreicht ihr Maximum im dritten Quartal 2013 mit 0,8 DDD/ 1000 Versicherte und bleibt bisher unter den theoretischen Annahmen des GBA. Auch bei den Versicherten der DAK Gesundheit, Grundlage für den AMNOG-Report 2015 (2); findet eine Verordnung von Vemurafenib erstmals im ersten Quartal 2012 statt. Nach dem Verordnungsmaximum im zweiten Quartal 2013 nehmen die Verordnungen ab. Ob diese Entwicklung auch bei den AOK Plus Versicherten eintreten wird, ist bei verfügbaren Daten bis Ende 2013 nicht sicher zu beurteilen. Der Arzneiverordnungsreport gibt eine Steigerung der Verordnungszahlen von Vemurafenib von 70% von 2012 auf 2013 im Bundesgebiet an (230). Die Verordnungszahlen der sächsischen Versicherten der AOK Plus steigern sich um fast 150% von 1799 DDDs 2012 auf 4428 DDDs in 2013. In Wales findet die erstmalige Verordnung zum Zeitpunkt der Publikation der NICE-Empfehlung im vierten Quartal 2012 statt. Der vermehrte Marktzugang findet ebenfalls im vierten Quartal 2012 und damit zwei Quartale später als in Deutschland statt. Die Verordnungsdichte liegt bei 0,2 DDD/ 1000 Versicherte und damit unter der der AOK Plus Versicherten und der theoretischen Verordnungsdichte des NICE. Vemurafenib wurde für sächsische AOK Plus Patienten drei Quartale zeitiger als für walisische Patienten verschrieben, eine Verordnung findet drei- bis viermal so häufig statt. Der Anteil der behandelten Zielpopulation ist in Sachsen jeweils höher als in Wales, obwohl in Sachsen von einer wesentlich höheren Zielpopulation ausgegangen wird. Im vierten Quartal 2013 nähern sich die Anteile der behandelten Zielpopulationen in Sachsen und Wales an. Zu diesem Zeitpunkt werden jeweils knapp 40% der theoretischen Zielpopulation mit Vemurafenib behandelt.



Apixaban ist zum Zeitpunkt der Erstzulassung indiziert für die Prophylaxe von venösen Thrombosen nach Knie- und Hüftgelenkersatz. Dies stellte eine stationäre Indikation dar. Ein relevanter Einsatz von Apixaban ist daher zunächst weder in Sachsen noch in Wales zu verzeichnen. Erwähnenswert ist die höhere Inzidenz von Hüftgelenkersatzoperationen in Deutschland. Der GBA geht von 3,22 Patienten nach Hüftgelenkersatz je 1000 Versicherte, das NICE geht von 1,02 Patienten nach Hüftgelenkersatz je 1000 Versicherte aus. Seit Dezember 2012 ist Apixaban auch zur Prophylaxe von Schlaganfällen zugelassen. Vor der Zulassungserweiterung erreicht der Anteil der behandelten Zielpopulation für die erste Indikation weder in Sachsen noch in Wales 20%. Seit der Zulassungserweiterung ist ein sprunghafter Anstieg des Verordnungsvolumens bei Patienten der AOK Plus festzustellen. Die Verordnungsdichte nahm über die einzelnen Quartale 2013 von 4,8 DDD/ 1000 Versicherte über 16,3 DDD/ 1000 Versicherte und 32,2 DDD/ 1000 Versicherte auf 50,2 DDD/ 1000 Versicherte im vierten Quartal 2013 zu. Dies entspricht einer Verzehnfachung der Verordnungsdichte innerhalb eines Kalenderjahres. Die Verordnungsvolumina des AMNOG-Reportes 2015 verhielten sich analog (2). Auch der Arzneiverordnungsreport berichtete von einem um mehr als 1000% erhöhten Verordnungsvolumen von Apixaban 2013 im Vergleich zum Vorjahr (230). Der Beschluss des GBA über das neue Indikationsgebiet liegt im Juni 2013 und damit nach dem beginnenden starken Anstieg der Verordnungsvolumina vor. Das NICE entscheidet zügig im ersten Quartal 2013 über den Einsatz im neuen Anwendungsgebiet und geht von 8 Patienten je 1000 Versicherte aus, die mit Risiko für einen Schlaganfall für eine Behandlung mit Apixaban infrage kommen. Dadurch weitet sich die theoretische Zielpopulation für Apixaban wesentlich aus. Der Anteil der behandelten Zielpopulation fällt in Wales daraufhin im Jahr 2013 auf deutlich unter 10% ab. Für die Prophylaxe des Schlaganfalles existieren diverse zum Teil lang etablierte Alternativen. Die deutschen Annahmen zur Inzidenz des Schlaganfalles sind nahezu doppelt so hoch wie in Wales. Der Beschluss des GBA für das neue Anwendungsgebiet liegt im Juni 2013 vor. Auch hier erhöht sich die theoretische Zielpopulation für Apixaban erheblich. Analog zu Wales fällt in Deutschland der Anteil der behandelten Zielpopulation ab dem dritten Quartal 2013 auf deutlich unter 10% ab. Die höhere behandelte Zielpopulation im ersten und zweiten Quartal 2013 lässt einen Einsatz von Apixaban im neuen Anwendungsgebiet vor dem Abschluss der Frühen Nutzenbewertung vermuten. In Wales findet der vermehrte Marktzugang von Apixaban bereits im dritten Quartal 2012 und damit zwei Quartale zeitiger als in Sachsen statt. Auch in Wales steigt die Verordnungsdichte an, jedoch deutlich langsamer. Sie betrug im letzten Quartal 2013 5,4 DDD/ 1000 Versicherte und damit ein Zehntel der Verordnungsdichte der AOK Plus. Apixaban wird in Wales zeitiger als in Sachsen eingesetzt.

Sowohl der Gemeinsame Bundesausschuss als auch das NICE geben Ticagrelor eine positive Bewertung für die Anwendung des Thrombozytenaggregationshemmer in der größten Teilpopulation: Patienten mit instabiler Angina pectoris oder NSTEMI. Die Zielpopulation wird durch den GBA mit 2,59 bis 3,16 Patienten/ 1000 Versicherte angenommen, während das

NICE von 2,34 Patienten/ 1000 Versicherte ausgeht. Die angenommene Verordnungsdichte liegt damit bei 235,7-287,6 DDD/ 1000 Versicherte für den GBA und bei 212,9 DDD/ 1000 Versicherte beim NICE. In Sachsen kommt Ticagrelor schnell nach der Zulassung im Dezember 2010 zum Einsatz. Der vermehrte Marktzugang findet im zweiten Quartal 2011 und damit vor dem GBA-Beschluss im Dezember 2011 statt. Zu diesem Zeitpunkt ist die Verordnungsdichte bereits bei 14,7 DDD/ 1000 Versicherte und steigt anschließend kontinuierlich an. Im Jahr 2013 wird ein Plateau der Verordnungsdichte bei knapp 60 DDD/ 1000 Versicherte erreicht. Auch im AMNOG Report 2015 wird ein Einsatz von Ticagrelor ab dem ersten Quartal 2011 festgestellt (2). Ebenso kommt es ab dem ersten Quartal 2013 zu einer Plateaubildung bei den Verordnungszahlen. Im Arzneiverordnungsreport 2014 wird von einer Zunahme der Verordnungszahlen um 80% vom Jahr 2012 auf das Jahr 2013 berichtet (230). Die verordneten DDDs der AOK Plus in Sachsen nehmen von 290.268 DDD im Jahr 2012 auf 433.332 DDD im Jahr 2013 zu. Dies ist eine Zunahme von knapp 50% und bleibt damit hinter dem bundesweiten Zuwachs zurück. Der Anteil der behandelten Zielpopulation steigt in Sachsen analog zu den zunehmenden Verordnungszahlen kontinuierlich an. Der Anteil der behandelten Zielpopulation stabilisiert sich im Jahr 2013 auf einen Wert von circa 25%. Dies ist bedenklich, wurde für Ticagrelor doch ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen erbracht. Die Ergebnissicherheit Beleg trägt hierbei der Größe und Güte der Zulassungsstudie Rechnung. In Wales kommt Ticagrelor zögerlicher und später als in Sachsen ab dem zweiten Quartal 2012 zum Einsatz. Die Verordnungsdichte steigt von 0,1 DDD/ 1000 Versicherte auf 7,9 DDD/ 1000 Versicherte im letzten Quartal 2013. Die Verordnungsdichte liegt damit um ein Vielfaches unter der von NICE angenommenen Verordnungsdichte (Faktor 27) und der in Sachsen beobachteten (Faktor 7). Analog der niedrigen Verordnungszahlen von Ticagrelor in Wales ist der Anteil der behandelten Zielpopulation dort deutlich geringer. Es werden weniger als 5% der angenommenen theoretischen Zielpopulation mit Ticagrelor behandelt. Sowohl vom GBA als auch vom NICE wird für STEMI-Patienten, die eine PCI erhalten haben, Prasugrel als infrage kommender Komparator festgelegt. In Sachsen wird Prasugrel deutlich häufiger als in Wales verordnet. Bei sächsischen Versicherten der AOK Plus stagnierten die Verordnungszahlen für Prasugrel ab dem zweiten Quartal 2012 und Ticagrelor hat ab dem dritten Quartal 2012 eine höhere Verordnungsdichte als Prasugrel in Sachsen. In Wales hingegen stagnierten die Verordnungszahlen von Prasugrel erst ab dem zweiten Quartal 2013 und die Verordnungsdichte von Ticagrelor ist über den gesamten Betrachtungszeitraum, obgleich sich annähernd, geringer als jene von Prasugrel. Auch Prasugrel hat in Wales eine geringere Verordnungsdichte als in Sachsen.

Boceprevir und Telaprevir sind beide zur Behandlung der chronischen Hepatitis C zugelassen und erhalten sowohl vom GBA als auch vom NICE ein positives Votum gegenüber Peginterferon alfa und Ribavirin allein. Der GBA nimmt eine Zielpopulation von 0,66 Patienten je 1000 Versicherte an. Das NICE geht von 0,2 Patienten/ 1000 Versicherte im

Anwendungsgebiet aus. Sowohl Boceprevir als auch Telaprevir kommen gleich nach Zulassung in Sachsen zum Einsatz. Der vermehrte Marktzugang findet bei beiden Substanzen im vierten Quartal 2011, und damit mindestens drei Quartale zeitiger als in Wales, statt. Die maximale Verordnungsdichte wird bei beiden Substanzen in Sachsen im ersten Quartal 2012 und damit zum Zeitpunkt der GBA-Beschlüsse erreicht. Dies entspricht den Verordnungsdaten des AMNOG-Reportes 2015 (2). Im Arzneiverordnungsreport 2014 sind Boceprevir und Telaprevir noch nicht erfasst (230). Bei beiden Substanzen liegt die Verordnungsdichte 2013 in Wales höher als in Sachsen. Eine Verordnung von Boceprevir in Wales findet erst im dritten Quartal 2012 nach der Veröffentlichung der NICE-Empfehlung im April 2012 statt. Telaprevir wird in Wales bereits im ersten Quartal 2012 vor der NICE Empfehlung im April 2012 verordnet. Das NICE geht bei der Zielpopulation zur Behandlung der Hepatitis C von einem Versorgungsanteil von je 50% für Boceprevir und Telaprevir aus. Die theoretische Zielpopulation für Boceprevir beziehungsweise Telaprevir sinkt dadurch entsprechend. In Wales wird mit Boceprevir bis zu ein Drittel der theoretischen Zielpopulation behandelt, bei Telaprevir liegt der Anteil der behandelten Zielpopulation bei maximal 16%. In Deutschland geht der GBA sowohl für Boceprevir als auch Telaprevir von einer identischen theoretischen Zielpopulation aus. Es finden keine Überlegungen zu den erwarteten Versorgungsanteilen der beiden Wirkstoffe statt. Insofern sind die theoretischen Zielpopulationen und die daraus entwickelten theoretischen Versorgungsdichten von Anbeginn zu hoch. Dies kann jedoch den Anteil der behandelten Zielpopulation in Sachsen von unter 5% sowohl für Boceprevir als auch für Telaprevir nicht vollständig erklären. Das Therapiegebiet der Hepatitis C ist zum jetzigen Zeitpunkt einem starken Wandel unterworfen. Diverse Wirkstoffe sind auf den Markt gekommen. Diese weiteren Therapieoptionen sind noch nicht in die Betrachtungen eingeflossen. Die Patienten werden mit den verschiedenen neuen Hepatitis C Medikamenten zu unterschiedlichen Anteilen behandelt werden.

Fingolimod stellt das erste orale Präparat zur Behandlung der Multiplen Sklerose dar. In Deutschland hat der GBA einen Zusatznutzen nur für die kleinere Zulassungspopulation von Patienten mit rasch fortschreitender schwer remittierend verlaufender Multiple Sklerose festgestellt. Der GBA geht für diese Indikation von 0,02 Patienten/ 1000 Versicherte und einer Verordnungsdichte von 1,82 DDD/ 1000 Versicherte aus. In England/ Wales ist der Einsatz von Fingolimod innerhalb des NHS nur für Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierend verlaufender Multiple Sklerose trotz Behandlung mit Betainterferonen indiziert. Dies stellt die größere Zulassungspopulation dar. Das NICE geht von 0,06 Patienten/ 1000 Versicherten und einer theoretischen Verordnungsdichte von 5,5 DDD/ 1000 Versicherte aus. Bei sächsischen AOK Plus Patienten kommt Fingolimod direkt nach der Zulassung im März 2011 zum Einsatz. Dies entspricht dem Zeitpunkt des ersten Einsatzes von Fingolimod im AMNOG-Report 2015 (2). Zum Zeitpunkt des GBA-Beschlusses im März 2012 liegt die Verordnungsdichte in Sachsen bereits bei 2,4 DDD/ 1000 Versicherte und damit über der theoretisch ermittelten Verordnungsdichte. Die Verordnungsdichte steigt weiter an und erreicht ein Maximum von 7,1

DDD/ 1000 Versicherte im dritten Quartal 2013. Es findet eine wesentlich häufigere Verordnung von Fingolimod als durch den GBA antizipiert statt. Der Arzneiverordnungsreport 2014 zeigt eine Zunahme der bundesweiten Verordnungszahlen um 60% vom Jahr 2012 auf das Jahr 2013 auf (230). Innerhalb der AOK Plus steigen die sächsischen Verordnungszahlen von 22.316 DDDs im Jahr 2012 auf 44.772 DDDs im Jahr 2013, eine Verdoppelung des Verordnungsvolumens. In Wales findet eine Verordnung von Fingolimod erst im dritten Quartal 2012 und damit nach der NICE Empfehlung im April 2012 statt. Fingolimod wird über ein Jahr nach der Erstverordnung in Sachsen erstmals in Wales verordnet. Die Verordnungsdichte steigt kontinuierlich auf 0,6 DDD/ 1000 Versicherte und erreicht die theoretische Verordnungsdichte von 5,5 DDD/ 1000 Versicherte jedoch bei Weitem nicht. Mit 0,6 DDD/ 1000 Versicherte beträgt die Verordnungsdichte gegenüber den sächsischen Versicherten der AOK Plus weniger als ein Zehntel. In Sachsen werden bereits zum Zeitpunkt des GBA-Beschlusses im zweiten Quartal 2012 mehr als 150% der theoretischen Zielpopulation mit Fingolimod behandelt. Der Anteil der behandelten Zielpopulation erhöht sich weiter und erreicht im dritten Quartal 2013 mit 390% sein Maximum. Es werden in Sachsen fast viermal so viele Patienten mit Fingolimod behandelt als vom GBA antizipiert. Anders hingegen stellt sich die Lage in Wales dar. Die angenommene theoretische Zielpopulation des NICE ist größer als die des GBA. Fingolimod wird jedoch zögerlich eingesetzt und erreicht im gesamten betrachteten Zeitraum maximal eine behandelte Zielpopulation von 11%. Das Verordnungsvolumen der Komparatoren Betainterferone und Glatirameracetat bleibt in Sachsen über den Betrachtungszeitraum konstant. Eine leichte Abnahme der Verordnungen von Betainterferon 1b wird durch eine Zunahme der Verordnungen von Glatirameracetat kompensiert. Dies entspricht den Entwicklungen im Arzneiverordnungsreport 2014 (230). Auch in Wales bleibt das Verordnungsvolumen der Komparatoren gleich. Diese werden jedoch analog zu Fingolimod mit einer wesentlich geringeren Verordnungsdichte (Faktor 8) eingesetzt. Insofern stellt sich die Frage, wie es im Krankheitsbild der Multiplen Sklerose zu solch unterschiedlichen Verordnungsdichten der relevanten Medikamente kommen kann. Sowohl Fingolimod als auch die Komparatoren werden in Sachsen wesentlich häufiger verordnet als in Wales. Es scheint in diesem Therapiegebiet liegt eine Überversorgung in Sachsen oder eine Unterversorgung in Wales oder beides vor. Durch das Vergleichen von Verordnungsstrukturen über regionale Strukturen hinaus, können Muster der Über- beziehungsweise Unterversorgung identifiziert werden. Diese sollten dann Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Für das Antiepileptikum Retigabin wird vom GBA mit Beschluss vom Mai 2012 kein Zusatznutzen festgestellt. Bei der AOK Plus finden Verordnungen direkt nach der Zulassung im März 2011 statt. Das Maximum der Verordnungsdichte wird im dritten Quartal 2011 mit 1,0 DDD/ 1000 Versicherte und damit vor dem GBA-Beschluss erreicht. Der pharmazeutische Unternehmer entscheidet sich im Juli 2012 für ein opt-out vor den Preisverhandlungen mit dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen. Daraufhin kommt es zu einem Einbruch der

Verordnungen und seit dem vierten Quartal 2012 ist Retigabin für sächsische Versicherte der AOK Plus nicht mehr verordnet worden. Es ist auf dem deutschen Markt nicht mehr verfügbar und müsste patientenindividuell importiert werden. Die NICE-Empfehlung von Juli 2011 sieht den Einsatz von Retigabin erst vor, wenn acht andere Antiepileptika zu keinem Behandlungserfolg führten oder nicht toleriert wurden. In Wales kommt Retigabin vor der NICE-Empfehlung ab dem zweiten Quartal 2011 zum Einsatz, und erreicht ein Maximum der Verordnungsdichte von 0,6 DDD/ 1000 Versicherte im zweiten Quartal 2013. Aufgrund des häufigen Auftretens von Pigmentveränderungen im Auge kommt es im Juli 2013 zu einer Zulassungsbeschränkung von Retigabin als Therapie der letzten Wahl, wenn andere Antiepileptika nicht wirken oder nicht vertragen werden. Nach der Zulassungsbeschränkung kommt es in Wales zu einem Verordnungsrückgang von Retigabin. Es wird im vierten Quartal 2013 aber noch mit einer Verordnungsdichte von 0,2 DDD/ 1000 Versicherte verordnet. Inwieweit bei diesen Patienten alle anderen zur Verfügung stehenden Antiepileptika zuvor zum Einsatz gekommen sind, lässt mit den vorhandenen Daten nicht nachvollziehen.

In sechs der acht näher betrachteten Wirkstoffe findet ein Einsatz der Arzneimittel in Sachsen zeitiger als in Wales statt. Nur Abirateronacetat und Apixaban werden in Wales zeitiger als in Sachsen eingesetzt. In fünf von acht Fällen kommt es zu einer teilweise deutlich höheren Verordnungsdichte in Sachsen. Die zur Behandlung der Hepatitis C zugelassenen Wirkstoffe Boceprevir und Telaprevir werden in Wales häufiger als in Sachsen verordnet. Für Retigabin wird von einer gleichen Verordnungshäufigkeit über den ausgewerteten Zeitraum ausgegangen. Alle betrachteten Wirkstoffe werden vor dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss in Sachsen verordnet. Der Zeitpunkt der Erstverordnung liegt meist direkt nach der Zulassung des Arzneimittels. In Wales hingegen finden Verordnungen der Wirkstoffe in sechs von acht Fällen erst nach der Empfehlung des NICE statt. Bei Abirateronacetat und Telaprevir findet eine Verordnung in Wales bereits vor der NICE-Empfehlung statt.

Die tatsächlich verordneten Arzneimittelvolumina und ihre daraus resultierenden Verordnungsdichten entsprechen sich in Sachsen und Wales nicht. Ebenso entsprechen die Verordnungsdichten nicht den berechneten Zielpopulationen und den theoretischen Verordnungsdichten der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V oder des Single Technology Appraisals. Das STA des NICE scheint die Erstverordnung von Arzneimitteln in Wales stärker zu beeinflussen, als die Frühe Nutzenbewertung die Verordnung von Arzneimitteln in Sachsen. Die zum Teil deutlichen Unterschiede in den Verordnungsdichten der betrachteten Arzneimittel muss Gegenstand von weiteren Untersuchungen sein. Durch Einführung von Health Technology Assessments sollten Zugangsprozesse zu Arzneimitteln transparenter und auch im internationalen Kontext vergleichbarer gestaltet sein. Dies scheint bei Betrachtung der vorliegenden Verordnungsdichten nicht der Fall zu sein. Innerhalb Europas sollten unterschiedliche Prävalenzen und Inzidenzen von Krankheiten nur im Ausnahmefall Ursache der starken Schwankungen in den Verordnungsdichten sein. Valide Informationen zu

Prävalenz, Inzidenz und Zielpopulationen in den einzelnen Ländern/ Regionen Europas sind Grundvoraussetzung für alle weiteren Betrachtungen. Erst dann können sinnvolle Bewertungen von Verordnungsdichten von Arzneimitteln vorgenommen werden. Die stark variierenden Verordnungsdichten zwischen Sachsen und Wales geben Anlass zur Sorge. Unter der Annahme, dass sich die Prävalenzen und die Inzidenzen von Krankheiten in Europa nicht wesentlich unterscheiden, ist in Sachsen und Wales von sich deutlich unterscheidenden Versorgungsrealitäten auszugehen. Dies ist mit einer Gesundheitsversorgung auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin mit der Maßgabe einer effizienten Mittelverwendung nicht zu vereinen. Diese Arbeit muss Ausgangspunkt weiterer vertiefender Untersuchungen sein.

## 8 Zusammenfassung

Health Technology Assessments (HTAs) werden für Entscheidungen über Leistungen im Gesundheitswesen eingesetzt. Daher müssen sie für ihre Schwerpunkte und Methoden eine gesamtgesellschaftliche Legitimation erfahren. Belange der Gerechtigkeit und gesellschaftliche Wertvorstellungen sollten neben der klinischen Wirksamkeit, dem Schadenspotential und den Kosten der Health Technology in die Bewertung einfließen. Durch das Laiengremium Citizen Council, welches übergeordnete Handlungsempfehlungen an das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) gibt, ist in Großbritannien ein solcher Versuch unternommen. In Deutschland fehlt die gesamtgesellschaftliche Legitimation der Health Technology Assessments durch die Zivilgesellschaft.

Die Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V und das Single Technology Appraisal (STA) von NICE als HTAs für neu zugelassene Arzneimittel oder Indikationen besitzen klare Verfahrensabläufe und werden auf konkrete Zielstellungen hin verfasst. Bei beiden HTAs findet ein rascher Bewertungsprozess statt, um Zugang zu neuen Arzneimitteln zügig zu gewährleisten. Ebenso ist bei beiden Verfahren eine Unabhängigkeit des Assessmentschrittes von dem Appraisal und der Entscheidungsfindung innerhalb des HTAs gegeben. Dies erhöht die Glaubwürdigkeit der durchgeführten HTAs. In Deutschland wird mit den definierten Ausnahmen Orphan Drug und erwartete Geringfügigkeit für alle seit 01.01.2011 neu zugelassenen Arzneimittel oder neue Indikationen dieser Arzneimittel eine Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V durchgeführt. Eine Priorisierung der zu betrachtenden Arzneimittel ist somit nicht Teil des Verfahrensablaufs. Dem komplexen Bewertungsverfahren und den damit einhergehenden Kapazitätsgrenzen des Institutes geschuldet, nimmt das NICE eine Priorisierung für durchzuführende HTAs vor. Das NICE bewertet wesentlich weniger Arzneimittel im Rahmen der STAs. Priorisierungsentscheidungen sind ein kritischer Punkt im HTA-Prozess, da trotz definierter Priorisierungskategorien Willkürlichkeit in der Auswahl der Arzneimittel besteht. Hierdurch entsteht ein Transparenzdefizit im Verfahrensablauf des NICE.

Für die Legitimation von HTAs ist die Einbeziehung von Stakeholdern obligat. Dies findet bei NICE durch persönliche Teilnahme von Patientenvertretern, klinischen Experten und pharmazeutischen Unternehmen bereits während des Scopingprozesses, bei dem über die Komparatoren und den genauen Inhalt des HTAs entschieden wird, statt. In Deutschland können vor der Frühen Nutzenbewertung schriftliche Stellungnahmen von einem klinischen Experten und einem Patientenvertreter eingeholt werden. Die offizielle Möglichkeit des Dialoges besteht an diesem Punkt nicht. Nach Ablauf des Assessmentprozesses und vor dem Appraisal und der Entscheidungsfindung ist in beiden Verfahren die Möglichkeit zu schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen durch diverse Stakeholder gegeben. Inwieweit

diese Stellungnahmen Beachtung im Entscheidungsprozess finden, war nicht Fokus dieser Arbeit.

Der vielleicht wichtigste Unterschied im Verfahrensprozess der beiden HTAs ist die Frage, ob Komparatoren im betrachteten Anwendungsgebiet zugelassen sein müssen. Dies ist für die Frühe Nutzenbewertung der Fall. Für das STA gilt dies nicht. Es reicht eine Anwendung des Komparators in der klinischen Praxis. Der Zulassungsstatus des Komparators war ergebnisrelevant bei der Bewertung von Ticagrelor (Zulassungsstatus Clopidogrel) und Eribulin (Zulassungsstatus Gemcitabin). Ein einheitlicher Standpunkt der europäischen HTA-Agenturen in dieser Frage würde Health Technology Assessments bereits wesentlich vergleichbarer gestalten.

Die Einschätzung der klinischen Wirksamkeit wird basierend auf Daten von klinischen Studien getroffen. Der Zugang zu den relevanten klinischen Daten muss für die interessierte Öffentlichkeit gewährleistet sein. Im Verfahren der Frühen Nutzenbewertung dürfen die Studienmethodik und die Studienergebnisse nicht Teil der Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse sein. Anders hingegen bei NICE. Dort sind die öffentlich zugänglichen Dokumente des STA-Prozesses teilweise durch als Betriebs- und Geschäftsgeheimnis geschwärzten Passagen für die interessierte Öffentlichkeit nicht nachvollziehbar. Dies ist bei den STAs für Fingolimod und Cabazitaxel der Fall.

In beiden HTA-Verfahren ist eine Subgruppenbildung im Assessmentprozess grundsätzlich möglich. Klinische Studien sollten ausreichend gepowert sein, um Unterschiede der klinischen Wirksamkeit in den Behandlungsarmen bei der Betrachtung der Gesamtpopulation aufzuzeigen. A priori gebildete Subgruppen können bei der Planung der Studiengröße berücksichtigt werden. Anders hingegen stellt sich die Lage bei post-hoc gebildeten Subgruppen dar. Die Legitimität von klinischen Daten aus vom pharmazeutischen Unternehmer post-hoc gebildeten Subgruppen wird immer wieder, auch von HTA-Agenturen, infrage gestellt. Inwieweit das Bilden von post-hoc Subgruppen durch HTA-Agenturen größere Legitimität hat, ist ein verfahrensrechtlich zu klärender Aspekt. Diesen gilt es im Idealfall einheitlich von den europäischen HTA-Agenturen, vor allem im Hinblick auf Mindestanforderungen an Patientenzahlen, zu adressieren. Im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung wurden durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bei vier der fünf betrachteten Arzneimitteln Subgruppen mit teilweise sehr geringen Patientenzahlen gebildet (27 Patienten im Fingolimod-Arm der betrachteten Subgruppe).

Sowohl bei der Frühen Nutzenbewertung als auch beim Single Technology Appraisal sind indirekte Vergleiche des Arzneimittels mit Komparatoren grundsätzlich möglich. Eine unterschiedliche Bewertung, ob ein indirekter Vergleich im Einzelfall zulässig ist, liegt bei der Betrachtung des Wirkstoffes Ticagrelor vor. Im Allgemeinen scheinen indirekte Vergleiche



selten zur Anwendung innerhalb der Bewertungsprozesse zu kommen. Ursache hierfür sind wahrscheinlich methodische Schwierigkeiten zur Konzipierung klinisch relevanter indirekter Vergleiche.

Im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung findet eine Abwägung von der klinischen Wirksamkeit und dem Schadenspotential des betrachteten Arzneimittels statt. Im wahrscheinlichen Falle, dass sich bei der Bewertung Schaden- und Nutzenaspekte gegenüberstehen, ist kein transparenter Verfahrensweg festgelegt, wie eine Abwägung von Schaden und Nutzen durch das IQWiG oder durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) stattfindet. Der Abwägung liegt damit Willkürlichkeit inne. Dies ist auch durch die unterschiedlichen Feststellungen von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IQWiG und GBA in den Bewertungen von Cabazitaxel und Eribulin ersichtlich. Eine Konkretisierung der Methodik in diesem Bereich ist im Sinne einer erhöhten Verfahrenstransparenz wünschenswert. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden im Rahmen des Single Technology Appraisals durch die ERG und das NICE weniger stark in die Betrachtung einbezogen. Die Schadensaspekte eines Arzneimittels sollen durch eine Verminderung der Lebensqualität in den Bewertungsprozess einfließen.

Ein weiterer essentieller Punkt der Bewertungsverfahren ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität. An die zur Bewertung der klinischen Wirksamkeit herangezogenen klinischen Studien werden hohen Anforderungen in Bezug auf interne und externe Validität gestellt. Gleiches sollte für die Studien zur Erhebung der Lebensqualität gelten. Auch diese müssen randomisiert und verblindet gegenüber aktiven Komparatoren durchgeführt werden. Sie sollten parallel Bestandteil der Zulassungsstudie sein. Die Verwendung von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Literatur, erhoben in offenen Studien ohne Vergleichsarm und ohne Verwendung des im HTA-Prozess bewerteten Arzneimittels, ist mit so hohen Unsicherheiten behaftet, dass diese die Anforderungen an klinischen Studien zur Ermittlung der klinischen Wirksamkeit konterkarieren. Das NICE bezieht seine Modellierungen in der Bewertung des Retigabins auf eine ebensolche Studie. In Deutschland werden die erhobenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität häufig abgelehnt, da die Follow up-Quoten zu gering seien.

Die Perspektiven der Frühen Nutzenbewertung und des STA unterscheiden sich. Das STA bewertet Arzneimittel aus der Perspektive des NHS und der Sozialversicherungsträger. In der Frühen Nutzenbewertung wird die Perspektive der Gesetzlichen Krankenversicherung eingenommen. Nicht Gegenstand der Betrachtung sind damit eventuell zu erreichende Verhinderungen von Inanspruchnahmen von Rehabilitationsleistungen oder Verhinderungen von Erwerbsminderungsrenten, da sie in die Zuständigkeit der gesetzlichen Rentenversicherung fallen. Der Gemeinsame Bundesausschuss geht bei den Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung von Jahrestherapiekosten aus. Diese sind einfach zu berechnen, aber

häufig für den klinischen Alltag nicht von Relevanz. Therapiezeiträume können sich auch ohne definierte maximale Anwendungsdauern in den Fachinformationen auf wenige Monate beschränken, vor allem bei Therapien zur Behandlung fortgeschrittener Tumorleiden. Des Weiteren werden in den Bewertungen häufig zur Vereinfachung der Berechnungen anfallende Kosten für die Applikation von Arzneimitteln, die Überwachung der Arzneimittelgabe oder durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen bedingte Krankenhausaufenthalte nicht hinzugezogen. Die berechneten Jahrestherapiekosten entsprechen damit nicht den tatsächlichen und verlieren hiermit weiter an Relevanz.

Sowohl in der Frühen Nutzenbewertung als auch im Single Technology Appraisal sollte der Budget Impact Analyse mehr Bedeutung zugemessen werden. Von essentieller Wichtigkeit für diese ist das Vorhandensein von validen Daten zur Prävalenz, zur Inzidenz und zur Zielpopulation für das betrachtete Arzneimittel. Hier gilt es im Rahmen der Versorgungsforschung Wissenslücken zu schließen. In der Budget Impact Analyse müssen die Opportunitätskosten, welche durch die Finanzierung der bewerteten Health Technology und die damit einhergehenden Nichtfinanzierung einer anderen Health Technology entstehen, betrachtet werden. Budget Impact Analysen zeigen langfristige Finanzierungimplikationen von Health Technologies auf und stellen mit Horizon Scanning Programmen Möglichkeiten für langfristige Planungsinstrumentarien dar. Im Rahmen der Health Technology Assessments sollten für die Anwender Implementierungshilfen durch die HTA-Agenturen zur Verfügung gestellt werden. Ebenso ist die Messung des Einflusses der HTAs durch die Agenturen obligat.

In Deutschland erschien mit dem AMNOG-Report 2015 (2) erstmals öffentlich ein Bericht, der sich auf die im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung betrachteten Arzneimittel und ihre Verordnungsvolumina im zeitlichen Verlauf fokussiert. Die vorliegende Dissertation geht darüber hinaus. Hier werden für elf Wirkstoffe, die sowohl eine Frühe Nutzenbewertung als auch ein Single Technology Appraisal erfahren haben, Verordnungsvolumina und Verordnungsdichten für sächsische Versicherte der AOK Plus und für die walisische Bevölkerung in den Jahren 2010-2013 dargestellt. Bei den Daten kann durch die Verwendung von Routinedaten der Arzneimittelabrechnung der AOK Plus und der Welsh Analytical Prescribing Support Unit von einer hohen Datenqualität ausgegangen werden. Dies wird durch die Einordnung mit Angaben aus dem Arzneiverordnungsreport 2014 (230) und dem AMNOG-Report 2015 (2) bestätigt. In sechs der acht näher betrachteten Wirkstoffe werden die Arzneimittel in Sachsen zeitiger als in Wales verordnet. In fünf von acht Fällen kommt es zu einer teilweise deutlich höheren Verordnungsdichte in Sachsen. Nur die zur Behandlung der Hepatitis C zugelassenen Wirkstoffe Boceprevir und Telaprevir werden in Wales häufiger als in Sachsen verschrieben. Alle betrachteten Wirkstoffe werden vor dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss in Sachsen verordnet. In Wales hingegen finden Verordnungen der Wirkstoffe in sechs von acht Fällen erst nach der Empfehlung des NICE statt.

Das Single Technology Appraisal des NICE scheint die Erstverordnung von Arzneimitteln in Wales stärker zu beeinflussen als die Frühe Nutzenbewertung die Verordnung von Arzneimitteln in Sachsen. Welche weiteren Parameter die Verordnung eines Arzneimittels in Sachsen beeinflussen, war nicht Gegenstand dieser Arbeit. Hierzu sollten weitere Studien erfolgen.

Die tatsächlich verordneten Arzneimittelvolumina und ihre daraus resultierenden Verordnungsdichten entsprechen sich in Sachsen und Wales nicht. Ebenso entsprechen die Verordnungsdichten nicht den berechneten Zielpopulationen und den theoretischen Verordnungsdichten der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V oder des Single Technology Appraisals. Dies kann die vorliegende Arbeit in einem transnationalen Zusammenhang aufzuzeigen.



## Literatur

1. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. Arzneimittelneuordnungsgesetz. AMNOG. 22.12.2010. Bundesgesetzesblatt, 2010(67), S. 2262ff.
2. GREINER, W. und J. WITTE. *AMNOG-Report 2015. Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland*. Heidelberg, Neckar: medhochzwei Verlag, 2015. Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung. 8. ISBN 978-3-86216-219-2.
3. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung. AM-RL. 18.12.2008, zuletzt geändert 22.01.15.
4. SCHÖFFSKI, O. und GRAF VON DER SCHULENBURG, J.-M. *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012. ISBN 978-3-642-21699-2.
5. INTERNATIONAL NETWORK OF AGENCIES FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. *INATHA* [online] [Zugriff am: 07.04.14]. Verfügbar unter: <http://www.inahta.org/Glossary>
6. EUNETHTA. *EUnetHTA* [online] [Zugriff am: 07.04.14]. Verfügbar unter: <http://www.eunetha.eu/about-us/faq#t287n73>
7. BATTISTA, R.N. und J. HODGE. The evolving paradigm of health technology assessment: reflections for the millenium. *JAMC*, 1999, 160(10), 1464-1467.
8. HUTTON, J., et al. Framework for describing and classifying decision-making systems using technology assessment to determine the reimbursement of health technologies (fourth hurdle systems). *Int J Tech Ass Health Care*, 2006, 22(1), 10-18.
9. VAN GOOL, K. und I. GILLESPIE. The production of health technology assessment: an analysis of survey results. In: OECD PUBLISHING, Hg. *Health Technologies and Decision Making*. Paris, 2005.
10. NIELSEN, C.P., et al. Policy processes and health technology assessment. In: M.V. GARRIDO, ET AL., Hg. *Health technology assessment and health policy-making in Europe. Current status, challenges and potential*. Geneva: World Health Organization, 2008. ISBN 9789289042932.
11. ROTTINGEN, J., A. GERHARDUS und M.V. GARRIDO. Future challenges for HTA in Europe. In: M.V. GARRIDO, ET AL., Hg. *Health technology assessment and health policy-making in Europe. Current status, challenges and potential*. Geneva: World Health Organization, 2008. ISBN 9789289042932.

12. DRABORG, E., et al. International comparison of the definition and the practical application of health technology assessment. *Int J Tech Ass Health Care*, 2005, 21(1), 89-95.
13. KRISTENSEN, F.B., et al. What is health technology assessment? In: M.V. GARRIDO, ET AL., Hg. *Health technology assessment and health policy-making in Europe. Current status, challenges and potential*. Geneva: World Health Organization, 2008. ISBN 9789289042932.
14. KRISTENSEN, F.B. Transnational collaboration on health technology assessment- a political priority in Europe. In: M.V. GARRIDO, ET AL., Hg. *Health technology assessment and health policy-making in Europe. Current status, challenges and potential*. Geneva: World Health Organization, 2008. ISBN 9789289042932.
15. VAN GOOL, K. und I. GILLESPIE. Introduction. In: OECD PUBLISHING, Hg. *Health Technologies and Decision Making*. Paris, 2005.
16. VAN GOOL, K. und I. GILLESPIE. Decision Making and Implementation: An analysis of survey results. In: OECD PUBLISHING, Hg. *Health Technologies and Decision Making*. Paris, 2005.
17. GARCIA-ALTES, A., S. ONDATEGUI-PARRA und P.J. NEUMANN. Cross-national comparison of technology assessment processes. *Int J Tech Ass Health Care*, 2004, 20(3), 300-310.
18. SORENSON, C., M. DRUMMOND und P. KANAVOS. *ENSURING VALUE FOR MONEY IN HEALTH CARE : The role of health technology assessment in the European Union*. Copenhagen, 2008.
19. GARRIDO, M.V., A. ZENTNER und R. BUSSE. Health systems, health policy and health technology assessment. In: M.V. GARRIDO ET AL, Hg. *Health technology assessment and health policy-making in Europe. Current status, challenges and potential*. Geneva: World Health Organization, 2008. ISBN 9789289042932.
20. COBURN, D. Managing Decisions under uncertainty: Perspectives from a central administrator. In: OECD PUBLISHING, Hg. *Health Technologies and Decision Making*. Paris, 2005.
21. MERINO, G.A. und L.V. LEMA. Needs and demands of policy-makers. In: M.V. GARRIDO, ET AL., Hg. *Health technology assessment and health policy-making in Europe. Current status, challenges and potential*. Geneva: World Health Organization, 2008. ISBN 9789289042932.
22. EDDY, D. *Value in Health*, 2009, 12, 6-7. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00551.x
23. NEUMANN, P.J. *Value in Health*, 2009, 12, 45-48. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00558.x
24. GERHARDUS, A., et al. What are the effects of HTA reports on the health system? Evidence from the research literature. In: M.V. GARRIDO, ET AL., Hg. *Health*

- technology assessment and health policy-making in Europe. Current status, challenges and potential.* Geneva: World Health Organization, 2008. ISBN 9789289042932.
25. SORENSON, C. und K. CHALKIDOU. *Health Economics, Policy and Law*, 2012, 7(01), 25-45. Verfügbar unter: doi:10.1017/S1744133111000296
  26. BANTA, D. The development of health technology assessment. *Health Policy*, 2003, 63, 121-132.
  27. GARRIDO, M.V., et al. Health technology assessment in Europe- overview of the producers. In: M.V. GARRIDO, ET AL., Hg. *Health technology assessment and health policy-making in Europe. Current status, challenges and potential.* Geneva: World Health Organization, 2008. ISBN 9789289042932.
  28. ANELL, A. *The European Journal of Health Economics*, 2004, 5(1), 28-35. Verfügbar unter: doi:10.1007/s10198-003-0195-0
  29. EISENBERG, J.M. *Health Affairs*, 2002, 21(3), 166-168. Verfügbar unter: doi:10.1377/hlthaff.21.3.166
  30. INTERNATIONAL NETWORK OF AGENCIES FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. *INATHA* [online] [Zugriff am: 09.04.14]. Verfügbar unter: <http://www.inahta.org/Home>
  31. HAILEY, D. *Int J Tech Ass Health Care*, 2009, 25(S1), 24. Verfügbar unter: doi:10.1017/S0266462309090370
  32. EUROPEAN COMMISSION. *Health Information Committee* [online] [Zugriff am: 09.04.14]. Verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/about/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/about/index_en.htm)
  33. BANTA, D., F.B. KRISTENSEN und E. JONSSON. *Int J Tech Ass Health Care*, 2009, 25(S1), 68-73. Verfügbar unter: doi:10.1017/S0266462309090448
  34. TURNER, S., et al. *Int J Tech Ass Health Care*, 2009, 25(S2), 28-36. Verfügbar unter: doi:10.1017/S0266462309990651
  35. TURNER, S., et al. *Int J Tech Ass Health Care*, 2009, 25(S2), 37-41. Verfügbar unter: doi:10.1017/S0266462309990663
  36. KRISTENSEN, F.B., et al. *Int J Tech Ass Health Care*, 2009, 25(S2), 1-8. Verfügbar unter: doi:10.1017/S0266462309990626
  37. LAMPE, K., et al. *Int J Tech Ass Health Care*, 2009, 25(S2), 9-20. Verfügbar unter: doi:10.1017/S0266462309990638
  38. PASTERNAK, I., et al. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 2009, 25(S2), 21-27. Verfügbar unter: doi:10.1017/S026646230999064X
  39. EUNETHTA. *EUnetHTA Participants* [online] [Zugriff am: 09.04.14]. Verfügbar unter: <http://www.eunetha.eu/contactus/all/356/all>
  40. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. *Struktur, Mitglieder, Patientenbeteiligung - Gemeinsamer Bundesausschuss* [online] [Zugriff am: 9. April 2015]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/institution/struktur/>

41. BUSSE, R., M. BLÜMEL und D. OGNYANOVA. *Das deutsche Gesundheitssystem. Akteure, Daten, Analysen*. Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2013. ISBN 978-3-939069-97-3.
42. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. *Über uns* [online] [Zugriff am: 20.05.14]. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/de/ueber\\_uns/aufgaben\\_und\\_ziele.2946.html](https://www.iqwig.de/de/ueber_uns/aufgaben_und_ziele.2946.html)
43. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. *Satzung* [online] [Zugriff am: 20.05.14]. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/Satzung\\_Stiftung\\_Lesefassung.pdf](https://www.iqwig.de/download/Satzung_Stiftung_Lesefassung.pdf)
44. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. *2004-12-21-Generalauftrag-IQWiG* [online] [Zugriff am: 20.05.14]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-216/2004-12-21-Generalauftrag-IQWiG.pdf?>
45. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über die Anpassung der Beauftragung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen zur Erstellung von Patienteninformationen* [online] [Zugriff am: 20.05.14]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-650/2008-03-13-IQWiG-Anpassung-Generalauftrag.pdf>
46. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. *Allgemeine Methoden: Version 4.1* [online]. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf)
47. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung. AM-NutzenV. 27. März 2014. Bundesgesetzesblatt, S. 261f.
48. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. *Ticagrelor- Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V* [online] [Zugriff am: 19. November 2013]. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/A11-02\\_Ticagrelor\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V\\_.pdf](https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_35a_SGB_V_.pdf)
49. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. *Tragende Gründe zum Beschluß über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Ticagrelor* [online] [Zugriff am: 16. Dezember 2013]. Verfügbar unter: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1828/2011-12-15\\_AM-RL-XII\\_Ticagrelor\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1828/2011-12-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_TrG.pdf)
50. WITTE, J. und W. GREINER. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement*, 2013, 18(05), 226-234. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-0033-1350539
51. SCHELLHORN, H., U. ZERWES und H. ROSERY. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement*, 2013, 18(04), 180-185. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-0033-1335038



52. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. Verfahrensordnung. 18.12.2008, zuletzt geändert 19.06.2014.
53. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. *(Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Gemeinsamer Bundesausschuss* [online] [Zugriff am: 9. April 2015]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>
54. BUND. Vierzehntes Gesetz zur Änderung des Fünften Buches Sozialgesetzbuch. 14. SGB V-ÄndG. 01.04.14. Bundesgesetzesblatt, 2014(1), 27.03.14, S. 261f.
55. GKV SPITZENVERBAND. *Arzneimittel\_Rahmenvereinbarung\_\_130b\_Abs9\_SGB\_V* [online] [Zugriff am: 20.05.14]. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/pharmazeutische\\_unternehmer/Arzneimittel\\_Rahmenvereinbarung\\_\\_130b\\_Abs9\\_SGB\\_V.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/pharmazeutische_unternehmer/Arzneimittel_Rahmenvereinbarung__130b_Abs9_SGB_V.pdf)
56. CASSEL, D. und V. ULRICH. *Herstellerabgabepreise auf europäischen Arzneimittelmärkten als Erstattungsrahmen in der GKV- Arzneimittelversorgung* [online]. *Zur Problematik des Konzepts internationaler Vergleichspreise*. Verfügbar unter: [http://www.vfa.de/de/download-manager/\\_herstellerabgabepreise-auf-europaeischen-arzneimittelmaerkten.pdf](http://www.vfa.de/de/download-manager/_herstellerabgabepreise-auf-europaeischen-arzneimittelmaerkten.pdf)
57. SATTELMEIER, J., A. PRENZLER und M. FRANK. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement*, 2013, 18(05), 213-220. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-0033-1350528
58. GKV-SPITZENVERBAND. *Übersicht zu den Erstattungsbetragsverhandlungen nach § 130b SGB V - GKV-Spitzenverband* [online] [Zugriff am: 9. April 2015]. Verfügbar unter: [http://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rabatt\\_verhandlungen\\_nach\\_amnog/erstattungsbetragsverhandlungen\\_nach\\_\\_130b\\_sgb\\_v/erstattungsbetragsverhandlungen\\_nach\\_130b\\_sgb\\_v\\_vl.jsp?submitted=true&sort=substance&descending=0&searchterm=Bitte+geben+Sie+einen+Suchbegriff+ein+...&status=50437#arzneimittelliste](http://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rabatt_verhandlungen_nach_amnog/erstattungsbetragsverhandlungen_nach__130b_sgb_v/erstattungsbetragsverhandlungen_nach_130b_sgb_v_vl.jsp?submitted=true&sort=substance&descending=0&searchterm=Bitte+geben+Sie+einen+Suchbegriff+ein+...&status=50437#arzneimittelliste)
59. KLEINFELD, A. und C. LULEY. Durchsetzung innovativer Wirkstoffe nach der Nutzenbewertung. *Monitor Versorgungsforschung*, 2014, 7(2), 48-51.
60. FLUME, M. und A. JAHN. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement*, 2013, 18(05), 221-225. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-0033-1350531
61. PIELOTH, K. und A. KLEINFELD. AMNOG, Zusatznutzen, regionale Marktdurchdringung. *Monitor Versorgungsforschung*, 2013, 6(6), 12-13.
62. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Who we are* [online] [Zugriff am: 26.05.14]. Verfügbar unter: [http://www.nice.org.uk/aboutnice/about\\_nice.jsp](http://www.nice.org.uk/aboutnice/about_nice.jsp)
63. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *NICE Charter* [online] [Zugriff am: 26.05.14]. Verfügbar unter:

- [http://www.nice.org.uk/aboutnice/howweare/who\\_we\\_are.jsp?domedia=1&mid=89C7CE21-EB8A-D3B4-C814E273A4CB7219](http://www.nice.org.uk/aboutnice/howweare/who_we_are.jsp?domedia=1&mid=89C7CE21-EB8A-D3B4-C814E273A4CB7219)
64. DRUMMOND, M. und C. SORENSON. *Value in Health*, 2009, 12, 8-13. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00552.x
  65. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Social Value judgements* [online] [Zugriff am: 26.05.14]. Verfügbar unter: <http://www.nice.org.uk/media/C18/30/SVJ2PUBLICATION2008.pdf>
  66. LITTLEJOHNS, P., T. SHARMA und K. JEONG. Social values and health priority setting in England: "values" bases decision making. *Journal of health organization and management*, 2012, 26(3), 363-373.
  67. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Guide to the methods of technology appraisal 2013* [online] [Zugriff am: 3. Januar 2015]. Verfügbar unter: <http://publications.nice.org.uk/pmg9>
  68. BUXTON, M.J. Economic evaluation and decision making in the UK. *Pharmacoeconomics*, 2006, 24(11), 1133-1142.
  69. DEVLIN, N. und D. PARKIN. *Health Economics*, 2004, 13(5), 437-452. Verfügbar unter: doi:10.1002/hec.864
  70. RAWLINS, M.D. und A.C. CULYER. National Institute for Clinical Excellence and its value judgements. *BMJ*, 2004, 329, 224-227.
  71. CLAXTON, K., et al. *Methods for the Estimation of the NICE Cost Effectiveness Threshold* [online]. Verfügbar unter: <http://www.york.ac.uk/che/research/teehta/thresholds/>
  72. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Guide to the processes of technology appraisal* [online] [Zugriff am: 3. Januar 2015]. Verfügbar unter: <http://www.nice.org.uk/article/pmg19>
  73. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Guide to the technology appraisal and highly specialised technology appeal process* [online] [Zugriff am: 9. April 2015]. Verfügbar unter: <http://publications.nice.org.uk/pmg18>
  74. WALLEY, T. Neuropsychotherapeutics in the UK. *CNS Drugs*, 2004, 18(1), 1-12.
  75. WATHEN, B. und T. DEAN. An evaluation of the impact of NICE-Guidance on GP prescribing. *British Journal of General Practice*, 2004, 54, 103-107.
  76. SHELDON, T.A., et al. What's the evidence that NICE-Guidance has been implemented? Results from a national evaluation using time series analysis, audit of patients' notes, and interviews. *BMJ*, 2004, 329, 999-1096.
  77. HOWARD, S. und L. HARRISON. *NICE-Guidance implementation tracking* [online]. *Data sources, methodology & results*. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta38/resources/nice-implementation-uptake-reports>
  78. NICE. *Measuring the uptake of NICE-Guidance | Into practice | What we do | About | NICE* [online] [Zugriff am: 9. April 2015]. Verfügbar unter:

- <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/into-practice/measuring-the-uptake-of-nice-guidance>
79. PRESCRIBING AND PRIMARY CARE TEAM. *Use of NICE appraised medicines in the NHS in England-2012, experimental statistics* [online]. Verfügbar unter: <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB13413>
  80. RICHARDS, M. *Extent and causes of international variations in drug usage* [online]. A report for the secretary of state for health. Verfügbar unter: <https://www.gov.uk/government/publications/extent-and-causes-of-international-variations-in-drug-usage>
  81. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. *Frühe Nutzenbewertung nach §35a* [online] [Zugriff am: 20.12.13]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung>
  82. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Guidance* [online] [Zugriff am: 20.12.13]. Verfügbar unter: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Published>
  83. SCHULZ, K.F., D.G. ALTMAN und D. MOHER. *BMJ*, 2010, 340(mar23 1), c332. Verfügbar unter: doi:10.1136/bmj.c332
  84. HUSEREAU, D., et al. *Value in Health*, 2013, 16(2), 231-250. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jval.2013.02.002
  85. FINANZEN.NET GMBH. *Britische Pfund - Euro Währungsrechner* / *finanzen.net* [online] [Zugriff am: 13. April 2015]. Verfügbar unter: [http://www.finanzen.net/waehrungsrechner/britische-pfund\\_euro](http://www.finanzen.net/waehrungsrechner/britische-pfund_euro)
  86. INTERNATIONAL MONETARY FUND. *World Economic Outlook Database October 2013* [online] [Zugriff am: 21. Dezember 2013]. Verfügbar unter: <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2013/02/weodata/index.aspx>
  87. DIMDI: DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION. *DIMDI - ATC/DDD Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit definierten Tagesdosen* [online] [Zugriff am: 11. April 2015]. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/atcddd/>
  88. INEK GMBH. *Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB)*, InEK GmbH [online] [Zugriff am: 11. April 2015]. Verfügbar unter: [http://www.g-drg.de/cms/Neue\\_Untersuchungs-\\_und\\_Behandlungsmethoden\\_NUB](http://www.g-drg.de/cms/Neue_Untersuchungs-_und_Behandlungsmethoden_NUB)
  89. STATISTICAL DIRECTORATE. *SB 63/2011 Mid-year Estimates of the Population, 2010* [online] [Zugriff am: 11. April 2015]. Verfügbar unter: <http://www.ons.gov.uk/ons/rel/pop-estimate/population-estimates-for-uk--england-and-wales--scotland-and-northern-ireland/index.html>
  90. KNOWLEDGE AND ANALYTICAL SERVICES. *SB 89/2012 Mid-year Population Estimates, 2011* [online] [Zugriff am: 11. April 2015]. Verfügbar unter: <http://gov.wales/statistics-and-research/?lang=en>

91. KNOWLEDGE AND ANALYTICAL SERVICES. *SB 66/2013 2012 Mid-year Population Estimates for Wales* [online] [Zugriff am: 11. April 2015]. Verfügbar unter: <http://gov.wales/statistics-and-research/?lang=en>
92. KNOWLEDGE AND ANALYTICAL SERVICES. *SB 54/2014 Mid-year population estimates for Wales, 2013* [online] [Zugriff am: 11. April 2015]. Verfügbar unter: <http://gov.wales/statistics-and-research/?lang=en>
93. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN [Zugriff am: 4. August 2015]. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/sich-beteiligen/patientensicht-einbringen.3070.html>
94. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. *Verfahrensordnung* [online] [Zugriff am: 20.05.14]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO\\_2014-03-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf)
95. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Measuring the use of guidance* [online] [Zugriff am: 27.05.14]. Verfügbar unter: [http://www.nice.org.uk/usingguidance/measuringtheuseofguidance/searchernie/search\\_ernie.jsp?action=erniesearch](http://www.nice.org.uk/usingguidance/measuringtheuseofguidance/searchernie/search_ernie.jsp?action=erniesearch)
96. ASTRA ZENECA GMBH. *Fachinformation Brilique 90mg Filmtablette* [online] [Zugriff am: 26. November 2013]. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/getPDF?praep&1046358138>
97. ASTRA ZENECA UK LTD. *Brilique 90 mg film coated tablets - (eMC) - print friendly* [online] [Zugriff am: 16. Dezember 2013]. Verfügbar unter: <http://www.medicines.org.uk/emc/printfriendlydocument.aspx?documentid=23935>
98. ASTRA ZENECA GMBH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Ticagrelor (Brilique)* [online]. *Modul 1* [Zugriff am: 23. Dezember 2013]. Verfügbar unter: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1/2011-06-30\\_Modul1\\_Ticagrelor.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1/2011-06-30_Modul1_Ticagrelor.pdf)
99. ASTRA ZENECA GMBH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Ticagrelor (Brilique)* [online]. *Modul 2* [Zugriff am: 23. Dezember 2013]. Verfügbar unter: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2/2011-06-30\\_Modul2\\_Ticagrelor.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2/2011-06-30_Modul2_Ticagrelor.pdf)
100. ASTRA ZENECA GMBH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Ticagrelor (Brilique)* [online]. *Modul 3* [Zugriff am: 26. November 2013]. Verfügbar unter: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-3/2011-06-30\\_Modul3-A\\_Ticagrelor.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-3/2011-06-30_Modul3-A_Ticagrelor.pdf)
101. ASTRA ZENECA GMBH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Ticagrelor (Brilique)* [online]. *Modul 4* [Zugriff am: 16. Dezember 2013]. Verfügbar unter: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-4/2011-06-30\\_Modul4-A\\_Ticagrelor.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-4/2011-06-30_Modul4-A_Ticagrelor.pdf)
102. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. *Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Ticagrelor* [online] [Zugriff am: 23. Dezember 2013]. Verfügbar unter: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1826/2011-12-15\\_AM-RL-XII\\_Ticagrelor\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1826/2011-12-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_ZD.pdf)

103. BAYER VITAL GMBH. *Fachinformation Aspirin N 100mg/300mg* [online] [Zugriff am: 26. November 2013]. Verfügbar unter:  
<http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/getPDF?praep&1046358928>
104. LILLY DEUTSCHLAND GMBH. *Fachinformation Efient 10mg Filmltablette* [online] [Zugriff am: 26. November 2013]. Verfügbar unter:  
<http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/getPDF?praep&606935036>
105. SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. *Fachinformation Plavix 75mg Filmltablette* [online] [Zugriff am: 26. November 2013]. Verfügbar unter:  
<http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/getPDF?praep&606935023>
106. WIJNS, W., et al. *European Heart Journal*, 2010, 31(20), 2501-2555. Verfügbar unter:  
doi:10.1093/eurheartj/ehq277
107. WALLENTIN, L., et al. *N Engl J Med*, 2009, 361(11), 1045-1057. Verfügbar unter:  
<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0904327>
108. WIVIOTT, S.D., et al. *N Engl J Med*, 2007, 357(20), 2000-2015. Verfügbar unter:  
<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0706482>
109. MAHAFFEY, K.W., et al. *Circulation*, 2011, 124(5), 544-554. Verfügbar unter:  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047498
110. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses Beschlüsse über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Ticagrelor. 15.12.2011. BANZ, 11, 19.01.12, S. 254f.
111. *Diagnosen Diagnosedaten der Krankenhäuser Deutschland Tabelle* [online] [Zugriff am: 23. Dezember 2013]. Verfügbar unter: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=i&p\\_aid=32274722&nummer=550&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=76633818](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=32274722&nummer=550&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=76633818)
112. GREENHALGH, J., et al. *Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. A Single Technology Appraisal* [online] [Zugriff am: 23. Dezember 2013]. Verfügbar unter:  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12169/55167/55167.pdf>
113. ASTRA ZENECA UK LTD. *Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes* [online] [Zugriff am: 23. Dezember 2013]. Verfügbar unter:  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12169/55171/55171.pdf>
114. NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes* [online] [Zugriff am: 23. Dezember 2013]. Verfügbar unter: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13588/56819/56819.pdf>
115. SANOFI CLIR SNC. *Plavix 75mg tablets - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC)* [online] [Zugriff am: 19. Dezember 2013]. Verfügbar unter:  
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24207/SPC/Plavix+75mg+tablets/>

116. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes* [online]. *Costing template* [Zugriff am: 30. Juli 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta236/costing>
117. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. *Fingolimod - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V* [online] [Zugriff am: 20. August 2014]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-42/2011-04-15-D-004\\_Fingolimod\\_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-42/2011-04-15-D-004_Fingolimod_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF)
118. NOVARTIS PHARMACEUTICALS UK LTD. *Gilenya 0.5mg hard capsules - Summary of Product Characteristics (SPC) - History - (eMC)* [online] [Zugriff am: 20. August 2014]. Verfügbar unter: <http://www.medicines.org.uk/emc/history/24443>
119. NOVARTIS PHARMA GMBH. *Fachinformation Gilenya* [online] [Zugriff am: 20. August 2014]. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/pdf/012954#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0>
120. NOVARTIS PHARMACEUTICALS UK LTD. *Gilenya 0.5mg hard capsules - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC)* [online] [Zugriff am: 20. August 2014]. Verfügbar unter: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24443>
121. NOVARTIS PHARMA GMBH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Fingolimod (Gilenya)* [online]. *Modul 3* [Zugriff am: 20. August 2014]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-41/2011-09-21\\_Modul3\\_Fingolimod.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-41/2011-09-21_Modul3_Fingolimod.pdf)
122. NOVARTIS PHARMA GMBH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Fingolimod (Gilenya)* [online]. *Modul 4* [Zugriff am: 20. August 2014]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-43/2011-09-21\\_Modul4\\_Fingolimod.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-43/2011-09-21_Modul4_Fingolimod.pdf)
123. NOVARTIS PHARMA GMBH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Fingolimod (Gilenya)* [online]. *Modul 2* [Zugriff am: 20. August 2014]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-40/2011-09-21\\_Modul2\\_Fingolimod.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-40/2011-09-21_Modul2_Fingolimod.pdf)
124. NOVARTIS PHARMA GMBH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Fingolimod (Gilenya)* [online]. *Modul 1* [Zugriff am: 20. August 2014]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-39/2011-09-21\\_Modul1\\_Fingolimod.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-39/2011-09-21_Modul1_Fingolimod.pdf)
125. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. *Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V- Fingolimod* [online] [Zugriff am: 20. August 2014]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1947/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Fingolimod\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1947/2012-03-29_AM-RL-XII_Fingolimod_ZD.pdf)
126. COHEN, J.A., et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 2010, 362, 402-415.
127. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. *Tragende Gründe zum Beschluß über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Fingolimod* [online] [Zugriff

- am: 20. August 2014]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1908/2012-29-03\\_AM-RL-XII\\_Fingolimod\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1908/2012-29-03_AM-RL-XII_Fingolimod_TrG.pdf)
128. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses Beschlüsse über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Fingolimod. 29.03.2012. BAnz, (B3), 04.05.12, S. 1f.
  129. CRD AND CHE TECHNOLOGY ASSESSMENT GROUP. *Fingolimod for treatment of relapsing remitting multiple sclerosis* [online] [Zugriff am: 20. August 2014]. Verfügbar unter: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta254/resources/multiple-sclerosis-relapsingremitting-fingolimod-appraisal-consultation-evidence-review-group-report2>
  130. NOVARTIS PHARMACEUTICALS UK LTD. *Fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults* [online] [Zugriff am: 20. August 2014]. Verfügbar unter: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta254/resources/manufacturersubmission-from-novartis2>
  131. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Fingolimod for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis* [online]. *NICE technology appraisal guidance 254* [Zugriff am: 20. August 2014]. Verfügbar unter: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta254/resources/guidance-fingolimod-for-the-treatment-of-highly-active-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf>
  132. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis* [online]. *Final scope* [Zugriff am: 20. August 2014]. Verfügbar unter: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta254/resources/multiple-sclerosis-relapsingremitting-fingolimod-final-scope2>
  133. KAPPOS, L., et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401, 2010, 362, 387-401.
  134. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis* [online]. *NICE technology appraisal guidance 127* [Zugriff am: 28. August 2014]. Verfügbar unter: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta127/resources/guidance-natalizumab-for-the-treatment-of-adults-with-highly-active-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf>
  135. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis* [online]. *NICE technology appraisal guidance 32* [Zugriff am: 28. August 2014]. Verfügbar unter: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta32/resources/guidance-beta-interferon-and-glatiramer-acetate-for-the-treatment-of-multiple-sclerosis-pdf>

136. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Fingolimod for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis* [online]. *Costing Template* [Zugriff am: 30. Juli 2015]. Verfügbar unter:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta254/costing>
137. DEPARTMENT OF HEALTH. *Cost effective provision of disease modifying therapies for people with multiple sclerosis* [online] [Zugriff am: 20. August 2014]. Verfügbar unter:  
[http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh\\_4012214.pdf](http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4012214.pdf)
138. PALACE, J., et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov. *BMJ open*, 2014, 4, 1-9. Verfügbar unter:  
[doi:10.1136/bmjopen-2013-004073](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004073)
139. SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. *Fachinformation Jevtana* [online] [Zugriff am: 31. Oktober 2014]. Verfügbar unter:  
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/012920>
140. SANOFI AVENTIS GROUPE. *Jevtana - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC)* [online] [Zugriff am: 31. Oktober 2014]. Verfügbar unter:  
<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24431>
141. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. *A11-24 - Cabazitaxel - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V* [online] [Zugriff am: 31. Oktober 2014]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/10/#tab/nutzenbewertung>
142. SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Cabazitaxel (Jevtana)* [online]. *Modul 1* [Zugriff am: 31. Oktober 2014]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/10/#tab/dossier>
143. SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Cabazitaxel (Jevtana)* [online]. *Modul 2* [Zugriff am: 31. Oktober 2014]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/10/#tab/dossier>
144. SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Cabazitaxel (Jevtana)* [online]. *Modul 3* [Zugriff am: 31. Oktober 2014]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/10/#tab/dossier>
145. SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Cabazitaxel (Jevtana)* [online]. *Modul 4* [Zugriff am: 31. Oktober 2014]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/10/#tab/dossier>
146. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. *Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V- Cabazitaxel* [online] [Zugriff am: 31. Oktober 2014]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/10/#tab/beschluesse>



147. DE BONO, J.S., et al. *The Lancet*, 2010, 376(9747), 1147-1154. Verfügbar unter:  
doi:10.1016/S0140-6736(10)61389-X
148. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM  
GESUNDHEITSWESEN. *A11-20 - Abirateronacetat - Nutzenbewertung gemäß § 35a  
SGB V* [online] [Zugriff am: 3. Januar 2015]. Verfügbar unter: [https://www.g-  
ba.de/informationen/nutzenbewertung/19/#tab/nutzenbewertung](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/19/#tab/nutzenbewertung)
149. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. Bekanntmachung eines Beschlusses  
des Gemeinsamen Bundesausschusses Beschlüsse über die Änderung der Arzneimittel-  
Richtlinie: Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Cabazitaxel. 29.03.2012. BAnz AT B1, 11.05.12,  
S. 1ff.
150. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. Bekanntmachung eines Beschlusses  
des Gemeinsamen Bundesausschusses Beschlüsse über eine Änderung der Arzneimittel-  
Richtlinie: Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Abirateronacetat. 29.03.2012. BAnz AT B3,  
02.05.12, S. 1ff.
151. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. *Zusammenfassende Dokumentation über die  
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung  
von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V- Abirateronacetat* [online]  
[Zugriff am: 3. Januar 2015]. Verfügbar unter: [https://www.g-  
ba.de/informationen/nutzenbewertung/19/#tab/beschluesse](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/19/#tab/beschluesse)
152. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. *Tragende Gründe zum Beschluß über die  
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung  
von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Cabazitaxel* [online] [Zugriff  
am: 31. Oktober 2014]. Verfügbar unter: [https://www.g-  
ba.de/informationen/nutzenbewertung/10/#tab/beschluesse](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/10/#tab/beschluesse)
153. STEVENSON, M., et al. *Cabazitaxel for the second-line treatment of hormone  
refractory, metastatic prostate cancer: A Single Technology Appraisal* [online] [Zugriff  
am: 3. Januar 2015]. Verfügbar unter:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta255/documents>
154. SANOFI AVENTIS GROUPE. *Cabazitaxel for the second-line treatment of metastatic  
hormone refractory prostate cancer* [online] [Zugriff am: 3. Januar 2015]. Verfügbar  
unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta255/documents>
155. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Cabazitaxel for  
hormone-refractory metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-  
containing regimen* [online]. *NICE technology appraisal guidance 255* [Zugriff am: 3.  
Januar 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta255/documents>
156. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Cabazitaxel for  
the second line treatment of hormone refractory, metastatic prostate cancer* [online].

- Final Scope* [Zugriff am: 3. Januar 2015]. Verfügbar unter:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta255/documents>
157. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Appeal Hearing Advice on Cabazitaxel for hormone-refractory metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regime* [online] [Zugriff am: 3. Januar 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta255/documents>
158. EISAI GMBH. *Fachinformation Halaven* [online] [Zugriff am: 31. Januar 2015]. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/stoff/125003>
159. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. *A11-26 - Eribulin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V* [online] [Zugriff am: 31. Januar 2015]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/12/#tab/nutzenbewertung>
160. EISAI EUROPE LTD. *Halaven 0.44 mg/ml solution for injection - Summary of Product Characteristics (SPC) - History - (eMC)* [online] [Zugriff am: 31. Januar 2015]. Verfügbar unter: <https://www.medicines.org.uk/emc/history/24382>
161. EISAI EUROPE LTD. *Halaven 0.44 mg/ml solution for injection - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC)* [online] [Zugriff am: 31. Januar 2015]. Verfügbar unter: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24382>
162. EISAI GMBH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Eribulin (Halaven)* [online]. *Modul 1* [Zugriff am: 31. Januar 2015]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/12/#tab/dossier>
163. EISAI GMBH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Eribulin (Halaven)* [online]. *Modul 2* [Zugriff am: 31. Januar 2015]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/12/#tab/dossier>
164. EISAI GMBH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Eribulin (Halaven)* [online]. *Modul 3* [Zugriff am: 31. Januar 2015]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/12/#tab/dossier>
165. EISAI GMBH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Eribulin (Halaven)* [online]. *Modul 4* [Zugriff am: 31. Januar 2015]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/12/#tab/dossier>
166. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. *Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V- Eribulin* [online] [Zugriff am: 31. Januar 2015]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/12/#tab/beschluesse>
167. CORTES, J., et al. *The Lancet*, 2011, 377(9769), 914-923. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0140-6736(11)60070-6
168. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses Beschlüsse über die Änderung der Arzneimittel-

- Richtlinie: Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Eribulin. 19.04.2012. BAnz AT B3, 15.06.12, S. 1ff.
169. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. *Tragende Gründe zum Beschluß über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Eribulin* [online] [Zugriff am: 31. Januar 2015]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/12/#tab/beschluesse>
  170. GREENHALGH, J., et al. *Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer. A Single Technology Appraisal* [online] [Zugriff am: 19. Februar 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta250/documents>
  171. EISAI EUROPE LTD. *Eribulin for the treatment of locally advanced breast cancer or metastatic breast cancer* [online] [Zugriff am: 19. Februar 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta250/documents>
  172. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer* [online]. *NICE technology appraisal guidance 250* [Zugriff am: 19. Februar 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta250/documents>
  173. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer* [online]. *Final Scope* [Zugriff am: 19. Februar 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta250/documents>
  174. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Appeal Hearing Advice on Eribulin for the treatment of metastatic breast cancer* [online] [Zugriff am: 19. Februar 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta250/documents>
  175. GLAXO SMITH KLINE GMBH & CO. KG. *Fachinformation Trobalt* [online] [Zugriff am: 1. März 2015]. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/012945>
  176. KAROW, T. und R. LANG-ROTH. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 22. Auflage, 2013.
  177. GLAXOSMITHKLINE GMBH & CO. KG. *Rote-Hand-Brief zu Trobalt® (Retigabin)* [online] [Zugriff am: 1. März 2015]. Verfügbar unter: [www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/201306241.pdf](http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/201306241.pdf)
  178. GLAXO GROUP LIMITED. *Trobalt - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC)* [online] [Zugriff am: 1. März 2015]. Verfügbar unter: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24527>
  179. GLAXOSMITHKLINE GMBH & CO. KG. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V* [online]. *Modul 1* [Zugriff am: 9. März 2015]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/3/#tab/dossier>

180. GLAXOSMITHKLINE GMBH & CO. KG. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V* [online]. *Modul 2* [Zugriff am: 9. März 2015]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/3/#tab/dossier>
181. GLAXOSMITHKLINE GMBH & CO. KG. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V* [online]. *Modul 3* [Zugriff am: 9. März 2015]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/3/#tab/dossier>
182. GLAXOSMITHKLINE GMBH & CO. KG. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V* [online]. *Modul 4* [Zugriff am: 9. März 2015]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/3/#tab/dossier>
183. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. *Tragende Gründe zum Beschluß über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Retigabin* [online] [Zugriff am: 9. März 2015]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/3/#tab/beschluesse>
184. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. *A11-28 - Retigabin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V* [online] [Zugriff am: 9. März 2015]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/3/#tab/nutzenbewertung>
185. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung. AM-NutzenV. 28. 12.2010. Bundesgesetzesblatt, 31.12.10, S. 2324ff.
186. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses Beschlüsse über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Retigabin. 03.05.2012. BAnz AT B6, 01.06.12, S. 1ff.
187. SUCKER-SKET, K. *GSK steigt mit Trobalt® aus* [online] [Zugriff am: 1. März 2015]. Verfügbar unter: <http://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/politik/news/2012/06/01/gsk-steigt-mit-trobaltR-aus/7381.html>
188. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Retigabin (erneute Nutzenbewertung) - Gemeinsamer Bundesausschuss* [online] [Zugriff am: 1. März 2015]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/100/#tab/beschluesse>
189. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses Beschlüsse über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Retigabin. 03.07.2014. BAnz ATB2, 24.07.14, S. 1ff.

190. CRAIG, D., et al. *Retigabin for the adjunctive treatment of adults with partial onset seizures in epilepsy with and without secondary generalisation. A Single Technology Appraisal* [online] [Zugriff am: 9. März 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta232/documents>
191. GLAXO GROUP LIMITED. *Retigabin for the adjunctive treatment of adults with partial onset seizures in epilepsy with and without secondary generalisation* [online] [Zugriff am: 9. März 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta232/documents>
192. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Retigabin for the adjunctive treatment of adults with partial onset seizures in epilepsy with and without secondary generalisation* [online]. *NICE technology appraisal guidance 232* [Zugriff am: 9. März 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta232/documents>
193. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Retigabin for the adjunctive treatment of adults with partial onset seizures in epilepsy with and without secondary generalisation* [online]. *Final Scope* [Zugriff am: 9. März 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta232/documents>
194. PORTER, R., et al. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. *Neurology*, 2007, 68(15), 1197-1204.
195. BRODIE, M.J., et al. *Neurology*, 2010, 75(20), 1817-1824. Verfügbar unter: doi:10.1212/WNL.0b013e3181fd6170
196. FINANZEN.NET GMBH. *Britische Pfund - Euro Währungsrechner* | *finanzen.net* [online] [Zugriff am: 9. März 2015]. Verfügbar unter: [http://www.finanzen.net/waehrungsrechner/britische-pfund\\_euro](http://www.finanzen.net/waehrungsrechner/britische-pfund_euro)
197. GESUNDHEITSBERICHTSERSTATTUNG DES BUNDES. *AOLG-Ind. 10.18 - GKV-Mitglieder und Mitversicherte Familienangehörige am 1.7.* [online] [Zugriff am: 16. März 2015]. Verfügbar unter: [https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/\\_XWD\\_FORMPROC?TARGET=&PAGE=\\_XWD\\_2&OPINDEX=1&HANDLER=\\_XWD\\_CUBE.SETPGS&DATACUBE=\\_XWD\\_30&D.000=3735&D.008=4364](https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=_XWD_2&OPINDEX=1&HANDLER=_XWD_CUBE.SETPGS&DATACUBE=_XWD_30&D.000=3735&D.008=4364)
198. OFFICE FOR NATIONAL STATISTICS. *Release Edition Reference Tables* [online]. *Population Estimates for UK, England and Wales, Scotland and Northern Ireland, Mid-2013* [Zugriff am: 16. März 2015]. Verfügbar unter: <http://www.ons.gov.uk/ons/publications/re-reference-tables.html?edition=tcn%3A77-322718>
199. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses Beschlüsse über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Apixaban. 07.06.2012. BAnz AT B2, 03.07.12, S. 1ff.

200. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Apixaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement in adults* [online]. *NICE technology appraisal guidance 245* [Zugriff am: 15. April 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta275>
201. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Apixaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement in adults* [online]. *Costing statement* [Zugriff am: 15. April 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta275/resources>
202. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses Beschlüsse über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Boceprevir. 01.03.2012. BAnz. Nr. 52, 30.03.12, S. 1269ff.
203. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C* [online]. *NICE technology appraisal guidance 253* [Zugriff am: 15. April 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta253>
204. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Boceprevir and telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C* [online]. *Costing template* [Zugriff am: 30. Juli 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta253/resources>
205. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses Beschlüsse über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Telaprevir. 29.03.2012. BAnz AT B3, 10.05.12, S. 1ff.
206. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C* [online]. *NICE technology appraisal guidance 252* [Zugriff am: 15. April 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta252>
207. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Retigabin for the adjunctive treatment of adults with partial onset seizures in epilepsy* [online]. *Costing statement* [Zugriff am: 15. April 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta232/resources>
208. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen* [online]. *NICE technology appraisal guidance 259* [Zugriff am: 15. April 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta259>

209. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen* [online]. *Costing Template* [Zugriff am: 30. Juli 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta259/resources>
210. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Cabazitaxel for hormone-refractory metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen* [online]. *Costing statement* [Zugriff am: 15. April 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta255/resources>
211. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer* [online]. *Costing statement* [Zugriff am: 15. April 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta250/resources>
212. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses Beschlüsse über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Ipilimumab. 02.08.2012. BAnz AT B6, 29.08.12, S. 1ff.
213. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma* [online]. *NICE technology appraisal guidance 268* [Zugriff am: 15. April 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta268>
214. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma* [online]. *Costing statement* [Zugriff am: 15. April 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta268/resources>
215. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses Beschlüsse über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Vemurafenib. 06.09.2012. BAnz AT B4, 24.10.12, S. 1ff.
216. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma* [online]. *NICE technology appraisal guidance 269* [Zugriff am: 15. April 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta269>
217. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma* [online]. *Costing Template* [Zugriff am: 30. Juli 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta269/resources>

218. MEDICINES AND HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY, w.m.g. UK und i.g.g. UK. *Off-label or unlicensed use of medicines: prescribers' responsibilities* [online] [Zugriff am: 20. Dezember 2013]. Verfügbar unter: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON087990>
219. PUBLIC HEALTH ENGLAND. *Hepatitis C in the UK* [online]. 2015 report [Zugriff am: 5. August 2015]. Verfügbar unter: <https://www.gov.uk/government/collections/hepatitis-c-guidance-data-and-analysis>
220. GOLDACRE, B. *Bad pharma. How drug companies mislead doctors and harm patients*. ISBN 978-0-00-749808-6.
221. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand 2009 Jahresdurchschnitt 2009* [online] [Zugriff am: 19. Dezember 2013]. Verfügbar unter: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf\\_statistiken/krankenversicherung/Mitglieder\\_mitversicherte\\_Angehoerige\\_und\\_Krankenstand\\_2009.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf_statistiken/krankenversicherung/Mitglieder_mitversicherte_Angehoerige_und_Krankenstand_2009.pdf)
222. OFFICE FOR NATIONAL STATISTICS. *Population Estimates for UK, England and Wales, Scotland and Northern Ireland 2009* [online] [Zugriff am: 19. Dezember 2013]. Verfügbar unter: <http://www.ons.gov.uk/ons/rel/pop-estimate/population-estimates-for-uk--england-and-wales--scotland-and-northern-ireland/2009/index.html>
223. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis* [online]. NICE technology appraisal guidance 312 [Zugriff am: 28. August 2014]. Verfügbar unter: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta312/resources/guidance-alemtuzumab-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf>
224. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Best Practice guidance for Pilot EMA HTA Parallel Scientific Advice procedures* [online]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/ema/doc\\_index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500166226&murl=menus/document\\_library/document\\_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/doc_index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500166226&murl=menus/document_library/document_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc)
225. SHAPING EUROPEAN EARLY DIALOGUES FOR HEALTH TECHNOLOGIES. *What is SEED ? / Early Dialogues* [online] [Zugriff am: 2. August 2015]. Verfügbar unter: [http://www.earlydialogues.eu/has/?page\\_id=10](http://www.earlydialogues.eu/has/?page_id=10)
226. GESUNDHEITSBERICHTSERSTATTUNG DES BUNDES. *AOLG-Ind. 10.19 - Bevölkerung mit Angaben zur Krankenversicherung nach Krankenkasse Krankenversicherung in 1000* [online] [Zugriff am: 21. April 2015]. Verfügbar unter: [https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/\\_XWD\\_FORMPROC?TARGET=&PAGE=\\_XWD\\_232&OPINDEX=2&HANDLER=\\_XWD\\_CUBE.SETPGS&DATACUBE=\\_XWD\\_260&D.000=3733&D.001=18](https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=_XWD_232&OPINDEX=2&HANDLER=_XWD_CUBE.SETPGS&DATACUBE=_XWD_260&D.000=3733&D.001=18)



- 
227. SWART, E., et al., Hg. *Routinedaten im Gesundheitswesen. Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven*. 2., vollst. überarb. Aufl. Bern: Verlag Hans Huber, 2014. Programmbereich Gesundheit. ISBN 9783456854359.
228. CANCER RESEARCH UK. *Cancer Drugs Fund* [online] [Zugriff am: 21. April 2015]. Verfügbar unter: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/cancer-questions/cancer-drugs-fund>
229. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Prostate cancer (metastatic, hormone relapsed, not treated with chemotherapy) - abiraterone acetate (with prednisolone) [ID503] | Guidance and guidelines | NICE* [online] [Zugriff am: 21. April 2015]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag434>
230. SCHWABE, U. und D. PAFFRATH. *Arzneiverordnungs-Report 2014. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. ISBN 9783662434864.

## Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass gegen mich wegen eines Verbrechens oder eines vorsätzlichen Vergehens weder ein Ermittlungs- noch ein Strafverfahren anhängig ist; ich bin wegen einer solchen Tat weder rechtskräftig verurteilt noch verbüße ich eine Freiheitsstrafe.

Hiermit erkläre ich eidesstaatlich, dass ich die Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe die Dissertation nicht bereits zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht und habe auch nicht bereits diese oder eine gleichartige Doktorprüfung endgültig nicht bestanden.

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass ich keine gewerbliche Promotionsvermittlung und -beratung in Anspruch genommen habe und auch nicht annehmen werde.

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, dass die elektronische Fassung meiner Dissertation unter Wahrung meiner Urheberrechte und des Datenschutzes einer gesonderten Überprüfung unterzogen werden kann.

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, dass bei Verdacht wissenschaftlichen Fehlverhaltens Untersuchungen durch universitätsinterne Organe der wissenschaftlichen Selbstkontrolle stattfinden können.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## Danksagung

Ich danke Herrn Dr. Holger Knoth, Leiter der Klinik-Apotheke des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden für die Ermöglichung einer Teilzeitstelle während der Zeit der Erarbeitung dieser Dissertation. Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Klaus Nagels bedanken. Ihn konnte ich überzeugen, mich als externe Doktorandin an seinem Institut für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften an der Universität Bayreuth aufzunehmen. Eine externe Promotion ist für alle Beteiligten ein Wagnis. Ich bedanke mich für die reibungslosen Abläufe, die Einladungen zu Forschungskolloquien und die gemeinsamen Gespräche. Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. Klaus Nagels für die Rolle des Erstgutachters dieser Dissertation. Herrn Prof. Dr. Volker Ulrich gebührt mein Dank, da er die Funktion des Zweitgutachters übernimmt.

Diese Arbeit wäre ohne die Hilfe von unzähligen Menschen nicht zustande gekommen. Ich danke Herrn Dr. Ulf Maywald, Bereichsleiter Arzneimittel der AOK Plus für die Zurverfügungstellung der ambulanten und stationären Arzneimittelabrechnungsdaten der sächsischen Versicherten der AOK Plus und für die gemeinsamen kritischen Diskussionen. Ich danke Herrn Andreas Fuchs der AOK Plus für die Extraktion der Daten. Frau Victoria Stephan, Mitarbeiterin des Zentrums für Evidenzbasierte Versorgungsforschung des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden, danke ich für Ihre Hilfe bei der Datenverarbeitung der sächsischen Abrechnungsdaten. Dem Leiter des Zentrums für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung Herrn Prof. Dr. Jochen Schmitt danke ich besonders für sein Interesse an dieser Arbeit. Des Weiteren danke ich Frau Kath Haines, Leiterin der Welsh Analytical Prescribing Support Unit in Cardiff, Großbritannien für die Zurverfügungstellung der ambulanten und stationären Abrechnungsdaten von Arzneimitteln in Wales. Ich danke Herrn Robert Burfield für die Extraktion dieser Daten. Ich bedanke mich herzlich bei Frau Dr. Karen Hodson, Koordinatorin des lehrreichen Post Graduate Studienganges Clinical Pharmacy an der Universität Cardiff für die Kontaktvermittlung zur Welsh Analytical Prescribing Support Unit.

Ich danke Frau Dr. Hanne Galleiske, Herrn Dr. Alexander Lochmann und Frau Juliane Lorber für die kritischen Anmerkungen während des Entstehungsprozesses dieser Arbeit.

Meiner Familie und meinen Freunden gebührt mein Dank für die Unterstützung und die Nachsicht für die eng bemessene Zeit, die bei einer berufsbegleitenden Promotion bleibt.

Sascha, Dir danke ich, dass Du meine Phasen schlechter Laune und des Fluchens am Computer mit Humor und Verständnis ertragen hast. Danke, dass Du mich nimmst, wie ich bin.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name:	Julia Helma Martha Lämmel, geborene Franke
Geburtsdatum:	20.09.1981
Geburtsort:	Leipzig
Familienstand:	verheiratet
Nationalität:	deutsch
Vater:	Herrmann Harald Dietmar Franke
Mutter:	Martina Franke

### Schulbildung

09/92 – 06/01	Gutenberg-Gymnasium, Erfurt
09/98 – 06/99	Buckeye Local High School, Rayland, Ohio, USA

### Studium

10/01 – 09/05	Pharmaziestudium an der Universität Leipzig
03/07	Staatsexamen Pharmazie, Note 1,73

### Berufliche Laufbahn

05/07- 01/08	Junior Pharmacist, Great Western Hospital, Swindon, Großbritannien
02/08- 07/10	Diploma Pharmacist, General Hospital, Cheltenham, Großbritannien
09/10- 12/10	Locum (Vertretungsapothekerin), Spire Hospital, Southampton, Großbritannien
01/11- 04/11	Apothekerin bei der NGO Calcutta Rescue in Kolkata, Indien
10/11- jetzt	Stationsapothekerin Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden